

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem

Polish Experts' Position Statement on the use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab

Elżbieta Iskierka-Jażdżewska¹, Krzysztof Giannopoulos², Sebastian Grosicki³,
Krzysztof Jamrozak⁴, Tomasz Wróbel⁵, Jan Maciej Zaucha⁶, Marek Dudziński⁷, Łukasz Bołkuń⁸,
Ewa Bodzenta³, Joanna Drozd-Sokołowska⁹, Agnieszka Samborska¹⁰,
Anna Wolska-Washer¹, Iwona Hus⁴

¹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁵Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 w Rzeszowie

⁸Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁰AbbVie, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Iskierka-Jażdżewska E, Giannopoulos K, Grosicki S, et al. Polish Experts' Position Statement on the use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12 (2): 67–71, DOI: 10.5603/HCP2021.0008. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą postacią białaczki u dorosłych w krajach półkuli zachodniej. Wenetoklaks, inhibitor BCL2, w połączeniu z rytuksymabem stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, zatwierdzoną do leczenia opornej i nawrotowej CLL. Neutropenia stwierdzona przed rozpoczęciem lub w trakcie powyższej terapii stanowi istotny problem kliniczny, który niejednokrotnie wiąże się z koniecznością zmniejszenia dawki lub czasowego odstawienia wenetoklaksu w początkowym okresie terapii.

Zdaniem ekspertów stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) podczas skojarzonego leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem jest uzasadnione u chorych

Adres do korespondencji: Elżbieta Iskierka-Jażdżewska, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: elaiskierka@gmail.com

z wyjściową liczbą neutrocytów poniżej 1000–500/mm³ oraz obecnością czynników wysokiego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań. Drugą ważną grupą, w której podawanie G-CSF wydaje się uzasadnione, są chorzy, u których podczas zwiększania dawki wenetoklaksu obserwuje się bezobjawową neutropenię 3. stopnia. Stosowanie G-CSF może wówczas zapobiegać wystąpieniu zdarzeń uniemożliwiających utrzymanie zalecanej dawki wenetoklaksu oraz ciągłości leczenia.

Słowa kluczowe: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, neutropenia, przewlekła białaczka limfocytowa, rytuksymab, wenetoklaks

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 81–86

Abstract

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common adult leukaemia in western countries. Venetoclax, a BCL2 inhibitor, in combination with rituximab is an effective therapeutic option approved for the treatment of refractory and relapsed CLL. Neutropenia diagnosed before or during the above-mentioned therapy is a significant clinical problem, which often involves the need to reduce the dose or temporarily discontinue venetoclax in the initial period of therapy.

In Experts' opinion, the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) during venetoclax-rituximab combined therapy is reasonable in patients with baseline neutrocyte count < 1000–500/mm³ and with high-risk neutropenia. The second important group for the use of G-CSF are patients developing grade 3 asymptomatic neutropenia during venetoclax dose escalation.

Using G-CSF can prevent episodes that affect the maintenance of the venetoclax dose intensity and treatment continuity.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia, rituximab, venetoclax

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 81–86

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszą białaczką u dorosłych w krajach rozwiniętych i stanowi 25–30% wszystkich białaczek [1]. Zachorowalność na CLL wynosi 4–5 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Jest to choroba osób starszych; średni wiek chorych w chwili rozpoznania CLL wynosi 72 lata [2]. Ze względu na starzenie się populacji Polski liczba tych chorych w kolejnych latach będzie wykazywała tendencję wzrostową. Jednym z najważniejszych klinicznie niekorzystnych czynników prognostycznych przebiegu tej choroby pozostaje delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p). Jej następstwem jest monolub bialleliczna utrata genu supresorowego *TP53* w komórkach nowotworowych. Delecja w regionie 17p występuje u 5–8% chorych kwalifikowanych do pierwszej linii leczenia oraz u 23–44% pacjentów z nawrotową CLL [3]. Aberracja ta skutkuje szybszym postępowaniem choroby, opornością na leczenie i skróceniem czasu przeżycia [4].

Wenetoklaks i rytuksymab w leczeniu CLL

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem został zarejestrowany do leczenia chorych na nawrotową lub oporną CLL na podstawie wyników badania MURANO [5]. Celem tego otwartego randomizowanego badania klinicznego III fazy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego wenetoklaksem i rytuksymabem (VenR) z wynikami leczenia bendamustyną z rytuksymabem (BR). W grupie chorych otrzymujących VenR wskaźnik 2-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniósł 84,9%, zaś wśród chorych leczonych według schematu BR — 36,3% ($p < 0,001$). Podobne różnice obserwowano w podgrupie chorych z del17p, w której wskaźnik 2-letniego PFS wyniósł 81,5% u leczonych według schematu VenR i 27,8% u chorych otrzymujących BR (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,13; 95-proc przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,05–0,29) [5].

W Polsce leczenie wenetoklaksem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia obejmuje chorych na:

- oporną lub nawrotową CLL po co najmniej jednej linii immunochemioterapii;
- oporną lub nawrotową CLL z del17p lub mutacją *TP53*;
- CLL z delecją w regionie 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie ibrutynibem okazało się nieskuteczne [6].

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów w profilaktyce neutropenii — wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO)

W badaniu MURANO najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 60,8% chorych z grupy leczonych VenR i 44,1% chorych z grupy otrzymujących BR [5]. Neutropenia u pacjentów z CLL zazwyczaj jest efektem naciekania szpiku kostnego przez komórki nowotworowe oraz mielotoksycznego działania stosowanych terapii (stopnie nasilenia neutropenii według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE] v. 5.0 przedstawiono w tab. 1) [7].

Neutropenia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej — stanu zagrażającego życiu, wymagającego hospitalizacji i leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania [8]. Wystąpienie gorączki neutropenicznej często prowadzi do zmniejszenia dawki leku lub opóźnienia leczenia, co może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność terapii [9]. W profilaktyce neutropenii można stosować czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Pobudza on namnażanie i różnicowanie komórek prekursorowych neutrofilów. Leki z tej grupy skracają okres neutropenii, wydłużają przeżycie komórek i poprawiają właściwości fagocytarne neutrofilów [10]. W praktyce klinicznej podawanie G-CSF prowadzi do:

- zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej;
- skrócenia okresu neutropenii 4. stopnia;
- zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu zakażeń;
- ograniczenia konieczności zmniejszenia dawki leku u chorych na nowotwór [10].

Podczas badania MURANO można było podawać G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej na podstawie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American*

Tabela 1. Stopnie nasilenia neutropenii według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) v. 5.0 (źródło [7])

Stopień	Liczba neutrofilów
1	< ULN–1500/mm ³
2	< 1500–1000/mm ³
3	< 1000–500/mm ³
4	< 500/mm ³

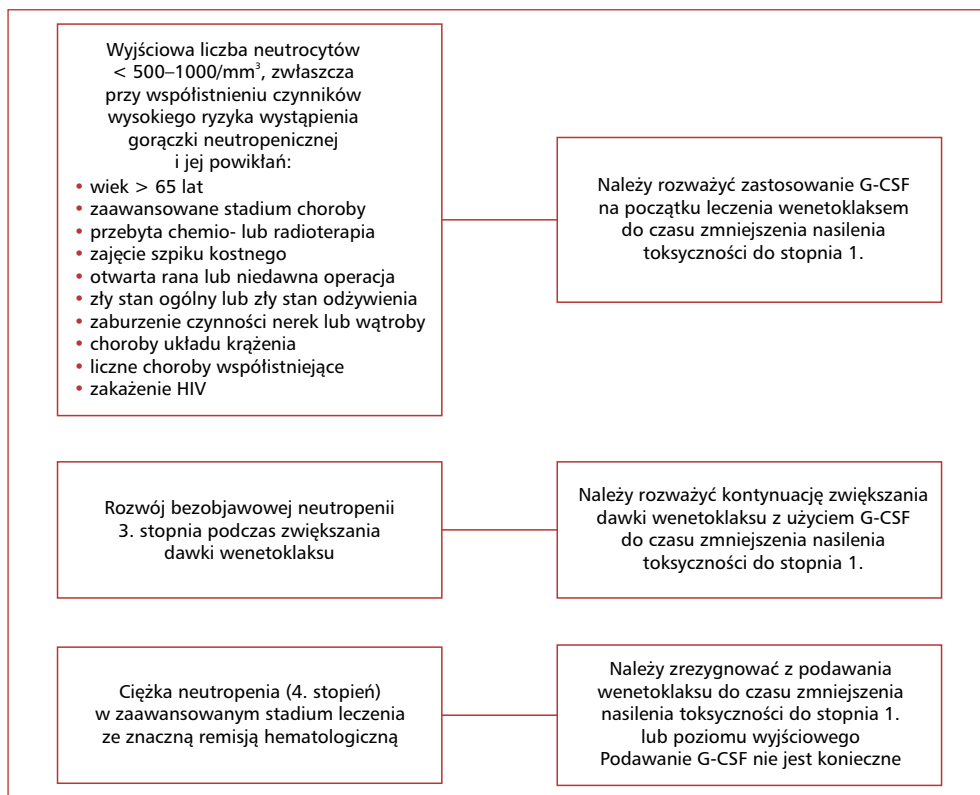
LLN (*lower limit of normal*) — dolna granica normy

Society of Clinical Oncology) lub doświadczenia i standardów poszczególnych ośrodków [11]. Zgodnie z zaleceniami ASCO zastosowanie profilaktyki pierwotnej z użyciem G-CSF zaleca się u chorych, u których ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej związanej z terapią wynosi co najmniej 20%. Dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań są:

- wiek powyżej 65 lat;
- zaawansowane stadium choroby;
- przebyta chemio- lub radioterapia;
- zajęcie szpiku kostnego;
- współistnienie otwartej rany lub niedawno przebyta operacja;
- zły stan ogólny lub zły stan odżywienia;
- zaburzenie czynności nerek lub wątroby;
- współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego;
- współistnienie wielu chorób;
- zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [11].

Stosowanie G-CSF w profilaktyce wtórnej zaleca się u chorych, u których w poprzednim cyklu leczenia wystąpił epizod neutropenii. Celem podania G-CSF jest wówczas obniżenie ryzyka wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej w kolejnym cyklu, a także uniknięcie konieczności zmniejszenia dawki leku lub przerwania terapii, co istotnie pogarsza skuteczność stosowanego leczenia. Z kolei u chorych z gorączką neutropeniczną nie należy rutynowo stosować G-CSF, ale można rozważyć jego podanie pacjentom obciążonym czynnikami związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań. Do czynników tych należą:

- spodziewana przedłużona (> 10 dni) i głęboka (< 0,1 × 10⁹/l) neutropenia;
- wiek powyżej 65 lat;
- niekontrolowana choroba pierwotna;
- współistnienie zapalenia płuc, nadciśnienia tętniczego, posocznicy lub inwazyjnego zakażenia grzybiczego;
- wystąpienie gorączki w trakcie hospitalizacji [11].



Rycina 1. Algorytm wykorzystania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem

Stanowisko ekspertów

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) wskazaniem do przerwania leczenia wenetoklaksem lub zmniejszenia jego dawki jest stwierdzenie bezobjawowej neutropenii 4. stopnia lub współistnienie neutropenii 3. lub 4. stopnia z gorączką lub innymi cechami infekcji. Należy wówczas rozważyć włączenie leczenia wspomagającego z zastosowaniem G-CSF.

Zdaniem ekspertów celem podawania G-CSF powinno być zarówno zapobieganie wystąpieniu gorączki neutropenicznej, jak i zmniejszenie nasilenia neutropenii. Takie postępowanie ma kluczowe znaczenie dla utrzymania odpowiedniego dawkowania wenetoklaksu, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Podawanie chorym zmniejszonej dawki wenetoklaksu ogranicza skuteczność leczenia i zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii.

Zdaniem ekspertów stosowanie G-CSF jest uzasadnione u chorych:

- z wyjściową liczbą neutrocytów poniżej 1000–500/mm³ (neutropenia ≥ 3. stopnia), zwłaszcza z neutropenią obciążoną wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej po-

wikłań zgodnie z wytycznymi ASCO; leczenie G-CSF należy kontynuować do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1.;

- z bezobjawową neutropenią 3. stopnia pojawiającą się podczas zwiększania dawki wenetoklaksu; leczenie G-CSF należy kontynuować do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1.

Jeśli ciężka neutropenia (4. stopnia) wystąpi w zaawansowanym stadium leczenia, to po uzyskaniu istotnej remisji hematologicznej należy przerwać stosowanie wenetoklaksu, a podawanie G-CSF nie jest konieczne. Gdy nasilenie toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, można wznowić leczenie wenetoklaksem w dotychczasowej dawce.

Na podstawie doświadczenia ekspertów opracowano algorytm wykorzystania G-CSF w leczeniu CLL za pomocą wenetoklaksu (ryc. 1).

Eksperti podkreślają, że:

- neutropenia jest częstym i istotnym klinicznie zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii wenetoklaksem;
- celami profilaktyki neutropenii są zapobieganie wystąpieniu gorączki neutropenicznej

oraz utrzymanie odpowiedniej intensywności dawkowania leku, co ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia;

- należy ściśle monitorować przebieg leczenia G-CSF.

Podsumowanie

Ze względu na niejednorodny charakter CLL leczenie należy dostosować indywidualnie z uwzględnieniem czynników prognostycznych, w tym del17p. Jedną z opcji terapeutycznych w opornej i nawrotowej CLL jest inhibitor BCL2 — wenetoklaks — stosowany w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem. Neutropenia, będąca jednym z najczęstszych powikłań terapii z użyciem wenetoklaksu, stanowi istotny problem kliniczny. Zastosowanie G-CSF może zapobiegać wystąpieniu neutropenii, zmniejszyć jej nasilenie lub skrócić okres jej trwania, a także obniżyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań. Ponadto podaż G-CSF zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania właściwego dawkowania wenetoklaksu, co korzystnie wpływa na skuteczność terapii. Ostateczną decyzję o podaniu G-CSF w trakcie terapii wenetoklaksem powinien podjąć lekarz na podstawie stanu klinicznego chorego.

Oświadczenie

Firma AbbVie sfinansowała i zorganizowała spotkanie ekspertów, na podstawie którego powstała niniejsza publikacja. Wsparcie w napisaniu i redagowaniu publikacji zapewnili Dorota Szymańska i Michał Piotrowski z *Proper Medical Writing* w Warszawie (Polska). Pomoc redakcyjną sfinansowała firma AbbVie. Firma AbbVie uczestniczyła w przeglądzie i zatwierdzeniu treści. Autorzy mieli dostęp do wszystkich istotnych danych i spełniają kryteria autorstwa według ICMJE. Nie wypłacano honorariów za autorstwo publikacji.

Konflikt interesów

Anna Wolska-Washer, Ewa Bodzenta, Sebastian Grosicki, Łukasz Bołkun deklarują brak konfliktu interesów. Jan Maciej Zaucha: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Takeda, Roche, Janssen, BMS, Abbvie, Roche, Amgen; badania kliniczne: BMS, Takeda. Tomasz Wróbel: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Jansen. Joanna Drozd-Sokołowska: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Janssen. Iwona

Hus: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie. Krzysztof Jamroziak: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Janssen, Astra Zeneca, Roche, AbbVie; honoraria za prelekcje: AbbVie, Janssen, Astra Zeneca, Roche; wsparcie badawcze: AbbVie, Janssen. Krzysztof Giannopoulos: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead, Sandoz, Pfizer, Teva; finansowanie badań przez: TG Therapeutics, Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead. Marek Dudziński: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Janssen. Elżbieta Iskierka-Jażdżewska: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Amgen, Abbvie, Janssen, Sandoz, Novartis. Agnieszka Samborska: pracownik AbbVie, może być w posiadaniu akcji lub opcji firmy AbbVie.

Piśmiennictwo

1. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009; 94(4): 550–565, doi: [10.3324/haematol.2008.002451](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.002451).
2. Hallek M, Shanafelt T, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018; 391(10129): 1524–1537, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30422-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30422-7).
3. Tam CS, Stilgenbauer S. How best to manage patients with chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion and/or TP53 mutation? *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(3): 587–593, doi: [10.3109/10428194.2015.1011641](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1011641).
4. Jaškowiak K, Golicki D. Biała księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. HealthQuest, Warszawa 2017. <https://docplayer.pl/47519942-Biala-ksiega-przewlekla-bialaczka-limfocytowa.html> (September 20, 2021).
5. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
6. Załącznik B.103. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1). https://hematoonkologia.pl/upload/programy-lekowe/B103_od_01-2019.pdf (September 20, 2021).
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (September 20, 2021).
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(10): 2258–2266, doi: [10.1002/cncr.21847](https://doi.org/10.1002/cncr.21847), indexed in Pubmed: [16575919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16575919/).

9. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, et al. Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2008; 16(11): 1299–1309, doi: [10.1007/s00520-008-0430-4](https://doi.org/10.1007/s00520-008-0430-4), indexed in Pubmed: [18351398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18351398/).
10. Sławiński J. Growth factors in the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Hematologia*. 2014; 5(4): 272–284.
11. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–3212, doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488), indexed in Pubmed: [26169616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/).