Załącznik B.79.

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: 1) **w 1. linii leczenia:** a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV:* - *ibrutynib w monoterapii;* b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*): - *akalabrutynib w monoterapii* albo - *obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem* albo - *wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem* albo - *zanubrutynib w monoterapii* albo - *ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem;* 2) **w 2. lub kolejnych liniach leczenia:** a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53*	**1. Dawkowanie:** **1.1. *ibrutynib w monoterapii*** Zalecana dawka *ibrutynibu* wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę. **1.2. *akalabrutynib w monoterapii*** Zalecana dawka *akalabrutynibu* wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin. **1.3. *obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem*** Obinutuzumab w cyklu 1.: zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania,	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej: a) badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii z przeciwciałami anty-CD20), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) badanie na obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub statusu mutacji w genach *IgHV,* zgodnie z kryteriami włączenia do poszczególnych schematów leczenia, d) ocena wydolności nerek i wątroby: - oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, - oznaczenie wskaźnika eGFR, - oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, - oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, e) dodatkowo w przypadku leczenia *ibrutynibem* lub

(mut*TP53*):

- *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,*
- *ibrutynib w monoterapii,*
- *akalabrutynib w monoterapii,*
- *wenetoklaks w monoterapii,*
- *zanubrutynib w monoterapii;*

b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*):

- *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,*
- *ibrutynib w monoterapii,*
- *akalabrutynib w monoterapii,*
- *zanubrutynib w monoterapii.*

1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej;
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;
4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL);
5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.

Obinutuzumab w cyklach 2-6.: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.

Chlorambucyl w cyklach 1-6: zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

1.4. *wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem*

Wenetoklaks: Dawka początkowa wynosi 20 mg *wenetoklaksu* 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:

Tydzień 1 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 2 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 3 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.

akalabrutynibem lub *zanubrutynibem* – oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

f) dodatkowo w przypadku terapii z zastosowaniem *wenetoklaksu* w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 albo *ibrutynibem*:

- oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
- oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,
- oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,

g) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,

h) ocena masy guza z zastosowaniem badań obrazowych (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI – wybór rodzaju badań do decyzji lekarza),

i) dodatkowo w przypadku leczenia *obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem* lub *zanubrutynibem* (jeśli ocena jest konieczna dla spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu) – ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;

2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);
3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);
4) elektrokardiografia (EKG);
5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

2.1. *ibrutynib w monoterapii* lub *akalabrutynib w monoterapii* lub *zanubrutynib w monoterapii*

8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia** **1.2.1. *ibrutynib w monoterapii*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanego statusu *IgHV*. **1.2.2. *akalabrutynib w monoterapii*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. **1.2.3. *obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 2) wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min	Tydzień 4 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. *Wenetoklaks* podaje się w 22. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 12. Przed rozpoczęciem leczenia *wenetoklaksem* należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia 1. dawki *wenetoklaksu* w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki. Obinutuzumab w cyklu 1.: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia	1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek, b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **2.2. *obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem*** 1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. **2.3. *wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem*** 1) badania wykonywane w trakcie leczenia *obinutuzumabem* i *wenetoklaksem* (cykle 1-6) – przed każdym podaniem

lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; 3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych; 4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. **1.2.4. *wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 2) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. **1.2.5. *zanubrutynib w monoterapii*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 2) przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (*fludarabina*, *cyklofosfamid*, *rytuksymab*) zdefiniowane jako: a) wiek 65 lat i powyżej albo b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów: - CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub	(bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia. <u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu. **1.5. *zanubrutynib w monoterapii*** Zalecana dawka *zanubrutynibu* wynosi 320 mg na dobę. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę. **1.6. *ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem*** <u>Ibrutynib (cykle 1-15):</u> Zalecana dawka *ibrutynibu* wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę. <u>Wenetoklaks (cykle 4-15):</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg *wenetoklaksu* 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej: <u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*:	*obinutuzumabu*: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6), i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6); 2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki *wenetoklaksu* (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

- liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub - wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta. **1.2.6. *ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem*** 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia** **1.3.1. *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem* dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*** 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). **1.3.2. *ibrutynib w monoterapii* dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*** 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53	doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. *Wenetoklaks* podaje się pierwszy raz w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Następnie dawkę 400 mg podaje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15. Przed rozpoczęciem leczenia *wenetoklaksem* należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki *wenetoklaksu* w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki. **1.7. *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem***	4) badania wykonywane przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **2.4. *ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem*** 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu): a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badania wykonywane co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 4, 7, 10 i 13): a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, h) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);

(mut*TP53*). **1.3.3.** ***akalabrutynib w monoterapii*** **dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*** 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). **1.3.4.** ***wenetoklaks w monoterapii*** **dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53*, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK** 1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). **1.3.5.** ***zanubrutynib w monoterapii*** **dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53* oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53*** 1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). **1.4.** Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w	<u>Wenetoklaks:</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg *wenetoklaksu* 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej: <u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce. <u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce. Przed rozpoczęciem leczenia *wenetoklaksem* należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki *wenetoklaksu* w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki. Leczenie *wenetoklaksem* w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli	3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem *wenetoklaksu* oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla *ibrutynibu* okresowe badania: a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **2.5.** ***wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem*** **lub** ***wenetoklaks w monoterapii*** 1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem *wenetoklaksu* oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki

ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

1) *obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem* – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli;
2) *wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzmabem* – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli *wenetoklaks* podawany jest wraz z *obinutuzumabem*, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) *wenetoklaks* podawany jest w monoterapii;
3) *ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem* – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle *ibrutynib* podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) *ibrutynib* podawany jest wraz z *wenetoklaksem*;
4) *wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem* – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg *wenetoklaksu* i podania *rytuksymabu* w 1. dniu 1. cyklu, przy czym *rytuksymab* stosowany jest przez 6 cykli.

3. Kryteria wyłączenia z programu

1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;
2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze

leczenia *rytuksymabem* i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania *rytuksymabu* w 1. dniu 1. cyklu.

Rytuksymab: Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia *rytuksymabem* następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki *wenetoklaksu* (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa *rytuksymabu* w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.

1.8. *wenetoklaks w monoterapii*

Dawka początkowa wynosi 20 mg *wenetoklaksu* 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:

Tydzień 1 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 2 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 3 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 4 – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.

Tydzień 5 i kolejne – zalecana dawka *wenetoklaksu*: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.

Przed rozpoczęciem leczenia *wenetoklaksem*

wenetoklaksu co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

3) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki *wenetoklaksu* co 3 miesiące:
   a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
   b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,
   c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
   d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,
   e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,
   f) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
   g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
   h) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą (w przypadku leczenia *ibrutynibem* lub *akalabrutynibem* lub *zanubrutynibem*):

1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaj - do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej);
3) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o

stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii *wenetoklaksem* w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20; 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii z zastosowaniem *wenetoklaksu* w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 albo *ibrutynibem*; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS). Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki *wenetoklaksu* w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	nieokreślonej przyczynie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR), c) częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L) – w przypadku leczenia *ibrutynibem* lub *akalabrutynibem* lub *zanubrutynibem*, d) choroba stabilna (SD), e) brak odpowiedzi (NR), f) progresja choroby (PD), g) przeżycie bez progresji choroby (PFS),

		h) przeżycie całkowite (OS); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.