

**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
<p><b>W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></b></p> <p><b>1) w 1. linii leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutinib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutinib w skojarzeniu z wenetoklaksem</i>;</li> </ul> <p><b>2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p><b>1.1. <i>ibrutinib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka <i>ibrutinibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><b>1.2. <i>akalabrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka <i>akalabrutynibu</i> wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p><b>1.3. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>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,</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:</p> <p>a) badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii z przeciwciałami anti-CD20),</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>c) badanie na obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub statusu mutacji w genach <i>IgHV</i>, zgodnie z kryteriami włączenia do poszczególnych schematów leczenia,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>– oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</li> <li>– oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>– oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> </ul>

<p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>wenetoklaks w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i>.</li> </ul> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> </ol>	<p>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.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u>Chlorambucyl w cyklach 1-6:</u> zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p><b>1.4. <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i></b></p> <p><u>Wenetoklaks:</u> Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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:</p> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>e) dodatkowo w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> – oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>f) dodatkowo w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> </ul> <p>g) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,</p> <p>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),</p> <p>i) dodatkowo w przypadku leczenia <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> (jeśli ocena jest konieczna dla spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu) – ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</li> <li>4) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p>
---	--	--

<p>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p>	<p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> 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 <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p>	<p><b>2.1. <i>ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii lub zanubrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>2) badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</p> <p>b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.</p>
<p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</b></p>	<p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia 1. dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p><b>1.2.1. <i>ibrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</p>	<p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p>	<p><b>2.2. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.</p>
<p><b>1.2.2. <i>akalabrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p>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</p>	<p><b>2.3. <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i></b></p>
<p><b>1.2.3. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>2) wyniki parametrów:</p> <p>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</p>		

<p>b) liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</p> <p>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;</p> <p>4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p><b>1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>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.</p> <p><b>1.2.5. zanubrutynib w monoterapii</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (<i>fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab</i>) zdefiniowane jako:</p> <p>a) wiek 65 lat i powyżej albo</p> <p>b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CrCl (klirens kreatyniny) <math>\geq</math> 30 ml/min oraz &lt; 70 ml/min</li> <li>lub</li> <li>- liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6</li> </ul>	<p>(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.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><b>1.5. zanubrutynib w monoterapii</b></p> <p>Zalecana dawka <i>zanubrutynibu</i> wynosi 320 mg na dobę.</p> <p>Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.</p> <p><b>1.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <p><u>Ibrutynib (cykle 1-15)</u>: Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><u>Wenetoklaks (cykle 4-15)</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 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:</p>	<p>1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</li> <li>g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</li> <li>h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</li> <li>i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);</li> </ul> <p>2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ul> <p>3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p>
---	--	--

<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat <math>\geq 1</math> ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub <math>\geq 3</math> infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.</li> </ul> <p><b>1.2.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</li> </ul> <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ul> <p><b>1.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ul>	<p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> 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.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtarznej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4) badania wykonywane przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.4. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu): <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ul> </li> <li>2) badania wykonywane co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 4, 7, 10 i 13): <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>g) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>h) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ul> </li> <li>3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki:</li> </ul>
--	---	---

<p><b>1.3.3. akalabrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol> <p><b>1.3.4. wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK;</li> <li>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol> <p><b>1.3.5. zanubrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</li> </ol> <p><b>1.4.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem</p>	<p><b>1.7. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b></p> <p><b>Wenetoklaks:</b> 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:</p> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka wenetoklaksu: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>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.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ol> <p>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ibrutynibu okresowe badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</li> </ol> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.5. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki wenetoklaksu co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol>
--	---	---

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 *obinutuzumabem* – 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) *ibrutinibem* w skojarzeniu z *wenetoklaksem* – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle *ibrutinib* podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) *ibrutinib* 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 stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek

Leczenie *wenetoklaksem* w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli 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<sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

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 *ibrutinibem* 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 nieokreślonej przyczynie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań

<p>substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem</i> w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>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.</p>	<p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L) – w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>,</li> <li>choroba stabilna (SD),</li> <li>brak odpowiedzi (NR),</li> <li>progresja choroby (PD),</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> </ol> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej</p>
--	--	--

		lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--