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 I linii leczenia:**          1. pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV:*   *ibrutynib w monoterapii,*  albo  *akalabrutynib w monoterapii;*   * + - * 1. pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*):   *obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem,*  albo  *wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem;*   * + - 1. **w II i kolejnych liniach leczenia:**          1. pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*):   *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,*  *ibrutynib w monoterapii,*  *akalabrutynib w monoterapii*,  *wenetoklaks w monoterapii;*   * + - * 1. pacjentom bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*):   *wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem,*  *ibrutynib w monoterapii,*  *akalabrutynib 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. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. stan sprawności według WHO: 0-2;        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 na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;        6. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        7. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        8. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;        9. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;        10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;        11. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia**      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*.      2. ***akalabrutynib 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*.      3. ***obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem***         1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;         2. wyniki parametrów:            1. CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min   lub   * + - * 1. liczba punktów wg skali CIRS > 6;       1. 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;       2. przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.     1. ***wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem***         1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;        2. wyniki parametrów:           1. CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min   lub   * + - * 1. liczba punktów wg skali CIRS > 6;       1. 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. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II i kolejnych liniach leczenia**      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* (mutTP53).      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 (mutTP53).      3. ***akalabrutynib w monoterapii* dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53***         1. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;         2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*).      4. ***wenetoklaks w monoterapii* dla chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53*, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem**         1. niepowodzenie po leczeniu ibrutynibem;         2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*).      5. ***akalabrutynib w monoterapii* dla chorych bez delecji 17p lub mutacji *TP53***         1. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;         2. spełnienie jednego z poniższych kryteriów:            1. nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie  z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu  z przeciwciałem anty-CD20,   lub   * + - * 1. przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem  z przeciwciałem anty-CD20),   lub   * + - * 1. toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem  i przeciwciałem anty-CD20.   1. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.  1. **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. *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.  1. **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 substancję pomocniczą leku;        3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;        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 *wenetoklaksem w monoterapii* lub wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20;        6. ciąża lub karmienie piersią;        7. rezygnacja pacjenta;        8. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. | 1. **Dawkowanie:**     1. ***ibrutynib w monoterapii***   Zalecana dawka ibrutynibu wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.   * 1. ***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. ***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, 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. ***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.  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 (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.   * 1. ***wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem***   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.  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 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 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/m2 powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m2 powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.   * 1. ***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 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. **Modyfikacja dawkowania leków**   Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:           1. badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii  z przeciwciałami anty-CD20),           2. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           3. 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. Ww. badania należy wykonać, o ile badanie uprzednio wykonane nie wykazało obecności ww. zaburzeń genetycznych,           4. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita, LDH),           5. stężenie albumin i czas protrombinowy – w przypadku leczenia ibrutynibem lub akalabrutynibem,           6. stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia – w przypadku leczenia *wenetoklaksem w monoterapii* lub wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20,           7. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,           8. 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),           9. ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;        2. przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);        3. przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby C (w tym na obecność przeciwciał anty-HCV);        4. EKG;        5. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 2. **Monitorowanie leczenia**    1. ***ibrutynib w monoterapii* lub *akalabrutynib w monoterapii***       * 1. badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące:            1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem;         2. badania wykonywane co 3 miesiące:            1. aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;         3. zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:            1. stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,            2. EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.   Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie  w zależności od wskazań klinicznych.   * 1. ***obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem***       + 1. badania wykonywane przed każdym podaniem leku:           1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           2. aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego.   2. ***wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem***      + 1. badania wykonywane w trakcie leczenia obinutuzumabem i wenetoklaksem (cykle 1-6) – przed każdym podaniem obinutuzumabu:           1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           2. aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego,           3. stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność 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):           1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           2. stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);        3. badania wykonywanie w cyklach 7-12:           1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem (przed rozpoczęciem każdego cyklu),           2. stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej (przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12).   Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie  w zależności od wskazań klinicznych.   * 1. ***wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem* lub *wenetoklaks w monoterapii***      + 1. badania wykonywane przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:           1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           2. stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia;        2. badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki wenetoklaksu:           1. co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem,           2. co 3 miesiące – stężenie kreatyniny, stężenie kwasu moczowego, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);        3. jedynie w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem* – EKG wykonywane co 28 dni w okresie leczenia rytuksymabem.  1. **Ocena 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):   * + - 1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem;       2. badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaj - do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej);       3. biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie.  1. **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 (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        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. |