Załącznik B.103.

**LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM (ICD-10: C.91.1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNEWYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **Część I: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**   Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:   * + 1. wiek 18 lat i powyżej;     2. obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL);     3. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;     4. wyniki parametrów:        1. CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz < 70 ml/min   lub   * + - 1. liczba punktów wg skali CIRS > 6;     1. stan sprawności wg WHO: 1;     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;     3. brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i obinutuzumabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych.   Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania terapii złożonej (wenetoklaks i obinutuzumab) przez 18 mies. od zakończeniu leczenia obinutuzumabem.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Maksymalny czas trwania leczenia wenetoklaksem i obinutuzumabem 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.   1. **Kryteria uniemożliwiające udział w programie**    * 1. jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu;      2. jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny;      3. aktywne, ciężkie zakażenia;      4. stan silnie obniżonej odporności;      5. ciąża lub karmienie piersią;      6. nadwrażliwość na wenetoklaks lub obinutuzumab lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów;      7. aktywne zapalenie wątroby typu B;      8. aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy;      9. stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy;      10. niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani. 2. **Kryteria wyłączenia z udziału w programie**    * 1. progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do agresywnego chłoniaka;      2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks lub obinutuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;      3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL;      4. wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii;      5. wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii;      6. ciąża lub karmienie piersią;      7. rezygnacja pacjenta. | 1. **Dawkowanie wenetoklaksu**   Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 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:   * + 1. **Tydzień 1**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 2**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 3**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 4**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **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.  Dopuszcza się modyfikację dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).  Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze 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. **Dawkowanie obinutuzumabu**    * 1. **Cykl 1.**   Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg - podaje się w 1.-2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.  Do infuzji w 1.-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.   * + 1. **Cykl 2 – 6**   Zalecaną dawkę obinutuzumabu 1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu.  Obinutuzumab niezbędny do terapii skojarzonej z wenetoklaksem, finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)” – załącznik B.79 do obwieszczenia Ministra Zdrowia | 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,         2. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,         3. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita),         4. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),         5. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,         6. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI),         7. ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;      2. przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);      3. test ciążowy. 2. **Monitorowanie leczenia**    * 1. W trakcie leczenia obinutuzumabem i wenetoklaksem (cykle 1-6):         1. Przed każdym podaniem obinutuzumabu:            + morfologia krwi z rozmazem;            + stężenie kreatyniny;            + stężenie kwasu moczowego;            + aktywność AST, ALT;            + stężenie bilirubiny całkowitej.      2. W trakcie dostosowywania dawki wenetoklaksu (od 22 dnia 1. cyklu co tydzień przez 5 tygodni):         1. należy wykonać poniższe badania:            + morfologia krwi z rozmazem;            + stężenie potasu;            + stężenie kwasu moczowego;            + stężenie fosforanów;            + stężenie wapnia;            + stężenie kreatyniny;            + aktywność LDH.      3. Po okresie dostosowywania dawki wenetoklaksu należy wykonać badania wg schematu poniżej:         1. co miesiąc - badania jak w punkcie 2a (cykle 3-6), a następnie przed rozpoczęciem cyklu od 7 do 12 **-** morfologia krwi z rozmazem;         2. co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 6., 9. i 12.):            + stężenie potasu;            + stężenie kwasu moczowego;            + stężenie fosforanów;            + stężenie wapnia;            + stężenie kreatyniny;            + ALT, AST;            + stężenie bilirubiny całkowitej. 3. **Ocena odpowiedzi na leczenie**   Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana po 3 miesiącach terapii, kolejne, co 3 miesiące.  Ocena odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IwCLL).   1. **Monitorowanie programu**    * 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.      2. Uzupełnienie 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.      3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
| **Część II: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**   Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:   * + 1. wiek 18 lat i powyżej;     2. stan sprawności wg WHO 0–2;     3. brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych;     4. leczeni uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji *TP53* (m*TP53*);   Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.   1. **Kryteria uniemożliwiające udział w programie**    * 1. jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu;      2. jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny;      3. aktywne, ciężkie zakażenia;      4. stan silnie obniżonej odporności;      5. ciąża lub karmienie piersią;      6. nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów;      7. aktywne zapalenie wątroby typu B. 2. **Kryteria wyłączenia z udziału w programie**    * 1. progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka   lub   * + 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na weneteoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;     2. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL;     3. wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem;     4. wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii;     5. ciąża lub karmienie piersią;     6. rezygnacja pacjenta. | **Dawkowanie**   1. **Wenetoklaks**   Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu 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:   * + 1. **Tydzień 1**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 2**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 3**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 4**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 5 i kolejne**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.  Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.  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. **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.  Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1 dniu pierwszego cyklu | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * 1. Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:         1. morfologia krwi obwodowej wraz z rozmazem,         2. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita),         3. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),         4. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,         5. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe  (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej  albo TK albo MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza),         6. jednorazowo należy wykonać badanie na obecność del17p lub m*TP53*, o ile badanie uprzednio wykonane nie wykazało obecności ww. aberracji chromosomalnych;      2. EKG;      3. przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);      4. test ciążowy. 2. **Monitorowanie leczenia**    * 1. W trakcie leczenia wenetoklaksem:         1. Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:            + morfologia krwi z rozmazem;            + stężenie potasu;            + stężenie kwasu moczowego;            + stężenie fosforanów;            + stężenie wapnia;            + stężenie kreatyniny.      2. Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania  wg schematu :         1. **co miesiąc** morfologia krwi z rozmazem;         2. **co 3 miesiące**:            + stężenie potasu,            + stężenie kwasu moczowego,            + stężenie fosforanów,            + stężenie wapnia,            + stężenie kreatyniny,            + stężenie bilirubiny całkowitej,            + ALT, AST,            + aktywność LDH;      3. Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem:         1. co 28 dni EKG. 3. **Ocena odpowiedzi na leczenie**   Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3 mies. terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok terapii, następnie co 6 miesięcy.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).   1. **Monitorowanie programu:**    * 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.      2. Uzupełnienie 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.      3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
| **Część III: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (chorzy z delecją 17p lub mutacją *TP53*, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem)** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**   Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:  A.   * + 1. wiek 18 lat i powyżej;     2. obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL);     3. pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją *TP53*, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem;     4. brak przeciwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.   lub  B.  Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.  Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.  Do programu lekowego nie kwalifikuje się kobiet w ciąży.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. nieakceptowalna toksyczność;      2. progresja choroby w trakcie leczenia;      3. ciąża lub karmienie piersią;      4. rezygnacja pacjenta. | 1. **Dawkowanie wenetoklaksu**   Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg wg poniższego schematu::   * + 1. **Tydzień 1**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień2**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 3**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 4**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 200mg na dobę w jednej dawce.   * + 1. **Tydzień 5 i kolejne**   Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.  Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).  Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym 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. **Badania do kwalifikacji**    * 1. Badania niezbędne do ustalenia progresji przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:         1. morfologia krwi obwodowej z rozmazem,         2. badanie na obecność delecji 17p lub m*TP53*,         3. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, mocznik, AST, ALT, bilirubina całkowita),         4. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),         5. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,         6. ocena masy guza, w tym badania obrazowe (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo TK albo MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza);      2. Test ciążowy. 2. **Monitorowanie leczenia**    * 1. Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:         + - morfologia krwi z rozmazem,           - stężenie potasu,           - stężenie kwasu moczowego,           - stężenie fosforanów,           - stężenie wapnia,           - stężenie kreatyniny;      2. Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu poniżej:         1. **co miesiąc** morfologia krwi z rozmazem;         2. **co 3 miesiące:**            + stężenie potasu,            + stężenie kwasu moczowego,            + stężenie fosforanów,            + stężenie wapnia,            + stężenie kreatyniny,            + stężenie bilirubiny całkowitej,            + ALT, AST,            + aktywność LDH. 3. **Ocena odpowiedzi na leczenie**   Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona po 3 miesiącach terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii, następnie co 6 miesięcy.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).   1. **Monitorowanie programu**    * 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.      2. Uzupełnienie 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.      3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |