

<b>E</b>	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	VENCLYXTO (venetoclax)	
<b>O</b>	Campo obbligatorio	Leucemia Linfatica Cronica (LLC)	
<p><b>1. VENCLYXTO in monoterapia è indicato per il trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (LLC) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.</b></p> <p><b>2. VENCLYXTO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.</b></p> <p><b>3. Venclxyto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.</b></p> <p><b>4. Venclxyto in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza.</b></p> <p><b><u>Indicazione ammessa alla rimborsabilità:</u></b></p> <p><b>Venclxyto in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza e non candidabili ad immunochimioterapia di prima linea tipo FCR</b></p>			
<b>1- Scheda Registrazione paziente (RP)</b>			
<b>E</b>	Età	≥18 anni	
<b>2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E_DC)</b>			
<b>Caratteristiche della malattia</b>			
<b>O</b>	Data della prima diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica (LLC)	mese/anno	
<b>E</b>	In base alle indagini diagnostiche effettuate (p.e. citofluorimetria, esame istologico):	<p>1) è stata confermata la diagnosi di LLC e sono state escluse altre malattie linfoproliferative</p> <p>2) è stata confermata la diagnosi di LLC atipica e sono state escluse altre malattie linfoproliferative</p> <p><b>3) non è stata confermata la diagnosi di LLC oppure non è stato possibile escludere altre malattie linfoproliferative oppure non sono stati effettuati approfondimenti diagnostici</b></p>	<b>blocca</b>
<b>O</b>	Venetoclax sarà somministrato in combinazione con rituximab?	<p>Si</p> <p>No</p>	Indicazione 3
<b>O</b>	Venetoclax sarà somministrato in combinazione con obinutuzumab?	<p>Si</p> <p>No</p>	Indicazione 4 max 12 cicli
<b>O</b>	Stadio RAI al momento della diagnosi	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	Questa domanda comparire solo per l'indicazione 4; cioè se risposto <b>Si</b> alla domanda "Venetoclax sarà somministrato in combinazione con obinutuzumab?"
<b>O</b>	Data dell'ultima recidiva	mese/anno	
<b>O</b>	Stadio RAI al momento dell'ultima recidiva	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	Queste domande compaiono solo per le indicazioni 1, 2 e 3, quindi se risposto <b>NO</b> alla domanda "Venetoclax sarà somministrato in combinazione con obinutuzumab?"
<b>O</b>	Il paziente presenta elevata massa tumorale (p.e. lesioni > con diametro superiore a 5 cm) e/o un'elevata conta dei linfociti circolanti (> 25 x 10 <sup>9</sup> /L)? (paragrafo 4.2 RCP)	<p>Si</p> <p>No</p>	
<b>O</b>	Positività CD38 (considerare l'ultima analisi disponibile)	<p>Si</p> <p>No</p> <p>Non eseguito</p>	
<b>O</b>	Positività ZAP-70 (considerare l'ultima analisi disponibile)	<p>Si</p> <p>No</p> <p>Non eseguito</p>	
<b>O</b>	Risultato dell'ultima analisi citogenetica disponibile (possibili scelte multiple)	<p>del(17p)</p> <p>del(11q)</p> <p>del(13q)</p> <p>Trisomia cromosoma 12</p> <p>Altre anomalie</p> <p>Assenza di anomalie</p> <p>Non effettuata</p>	
<b>O</b>	Mutazione TP53	<p>Presente</p> <p>Assente</p> <p>Non eseguita</p>	

Trattamenti precedenti			
E	Linee di terapia sistemiche già effettuate	0	Per le indicazioni 1 e 2: solo se selezionato all'analisi citogenetica del(17p) OR mutazione TP53 presente Per l'indicazione 3: blocca
		1	Per l'indicazione 4: blocca
		2	Per l'indicazione 4: blocca
		3	Per l'indicazione 4: blocca
		4	Per l'indicazione 3: blocca Per l'indicazione 4: blocca
		5	Per l'indicazione 3: blocca Per l'indicazione 4: blocca
		≥6	Per l'indicazione 3: blocca Per l'indicazione 4: blocca
Per le indicazioni 1 e 2: Se risposto > 0 alla domanda precedente e Per l'indicazione 3: Se risposto ≥ 1, si apre la domanda sottostante:			
O	Precedenti trattamenti	Regimi chemio-immunoterapici contenenti Fludarabina	
		Regimi chemio-immunoterapici contenenti Bendamustina	
		Regimi chemio-immunoterapici contenenti Pentostatina	
		Chlorambucil +/- Rituximab	
		Obinutuzumab + Chlorambucil	
		Ofatumumab + Chlorambucil (o Bendamustina)	
		Rituximab in monoterapia	
		R-CVP	
		R-CHOP	
		Corticosteroidi in monoterapia	
		Ibrutinib o altro BTKi	Solo per le indicazioni 1 e 2 se non selezionata una di queste opzioni, si apre una domanda (vd sotto)
		Idelalisib +/- Rituximab	
		Altro inibitore della via del recettore delle cellule B	
		Ofatumumab in monoterapia	
		Regimi contenenti Alemtuzumab	
	Altro		
Se Altro specificare:		...	Testo libero
O	Durata della risposta all'ultima terapia	Malattia refrattaria	
		<6 mesi	
		6-12 mesi	
		>12 mesi	
Solo per le indicazioni 1 e 2, se non selezionato "Ibrutinib o altro BTKi", "Idelalisib +/- Rituximab" o "Altro inibitore della via del recettore delle cellule B" tra i precedenti trattamenti, si apre la domanda sottostante			
E	Il paziente non è stato trattato con un BCR inibitore perché ritenuto non idoneo?	Si	
		No	blocca
Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità			
E	Paziente candidabile ad immunochemioterapia di prima linea tipo FCR.	Si	Domanda presente solo per indicazione 4 Il Si blocca
		No	
O	Funzionalità renale (paragrafo 4.2 RCP)	Normale Compromessa	
O	Se compromessa, indicare il grado di compromissione renale	lieve	
		moderata	
		grave	
O	Funzionalità epatica (paragrafo 4.2 RCP)	normale	
		compromessa	
O	Se compromessa, indicare il grado di compromissione epatica	lieve	
		moderata	
		grave	
E	Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A (paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5 RCP)	Si	blocca
		No	
O	Uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A o di inibitori di P-gp, di BCRP o di OATP1B1 (paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5 RCP)		
E	Uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni (paragrafi 4.3 e 4.5 RCP)	Si	blocca
		No	
O	Uso concomitante di induttori potenti o moderati del CYP3A (paragrafi 4.4 e 4.5 RCP)	Si	
		No	

Queste domande non  
compaiono per l'indicazione  
4

E	<p>Informato il paziente di non sottoporsi a immunizzazione con vaccini vivi durante il trattamento con venetoclax e, successivamente, fino al recupero delle cellule B (paragrafo 4.4 RCP)</p>	Si		
		No	<i>blocca</i>	
E	<p>In considerazione del rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (SLT), è stata effettuata una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica ed ematochimica (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina), e corrette eventuali anomalie preesistenti? (paragrafi 4.2 e 4.4 RCP)</p>	Si		
		No	<i>blocca</i>	
E	<p>Il paziente presenta una di queste controindicazioni: pregresso trapianto allogenico di cellule staminali; citopenia autoimmune o altra patologia autoimmune attiva; infezione sistemica; trasformazione di Richter</p>	Si	<i>blocca</i>	
		No		
Sezione paziente già in trattamento				
O	<p>Paziente già in trattamento con venetoclax secondo le indicazioni approvate EMA e i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA?</p>	Si		
		No		
O	Se SI, indicare la data inizio trattamento	.././....		
O	Se SI, indicare il numero delle somministrazioni (RF)	...	<i>1 RF= 7 giorni</i>	

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)			
<p>La dose iniziale è 20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg come indicato in Tabella 1 del RCP.</p> <p>Lo schema di titolazione della dose di 5 settimane è progettato per ridurre gradualmente il carico tumorale (citoriduzione) e diminuire il rischio di sindrome da lisi tumorale (SLT).</p> <p>La dose raccomandata di venetoclax in combinazione con rituximab è di 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sul regime di combinazione).</p> <p>Rituximab deve essere somministrato quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni.</p> <p>Venetoclax deve essere assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab (vedere paragrafo 5.1).</p> <p><b><u>Venetoclax in combinazione con obinutuzumab</u></b></p> <p>Venetoclax è somministrato per un totale di 12 cicli, ogni ciclo è composto da 28 giorni: 6 cicli in combinazione con obinutuzumab, seguiti da 6 cicli di venetoclax in monoterapia.</p> <p>Somministrare 100 mg di obinutuzumab il Giorno 1 del Ciclo 1, seguiti da 900 mg che possono essere somministrati il Giorno 1 o il Giorno 2. Nei Giorni 8 e 15 del Ciclo 1 somministrare 1.000 mg e nel Giorno 1 di ciascun ciclo successivo di 28 giorni somministrare 1.000 mg, per un totale di 6 cicli.</p> <p>Il Giorno 22 del Ciclo 1 iniziare lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane (vedere Tabella 1) e continuare fino al Giorno 28 del Ciclo 2.</p> <p>Dopo aver completato lo schema di titolazione della dose, la dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 3 di obinutuzumab fino all'ultimo giorno del Ciclo 12.</p>		<p>testo fisso</p>	
<p>Venclyxto può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, ponendo pertanto a rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (SLT) durante la fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la Sindrome da Lisi Tumorale (SLT) e che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo solo 6-8 ore dalla prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose (paragrafo 4.2 RCP)</p>			
<p>Fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4 RCP per le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di venetoclax, in particolare per le misure da adottare per la prevenzione della sindrome da lisi tumorale.</p>			
<input type="radio"/>	Data Richiesta Farmaco	.././....	
<input type="radio"/>	Numero RF	...	<p>in automatico</p> <p>Per l'indicazione 4 max 45 RF</p>
<input type="radio"/>	Posologia	10 mg/die per 7 giorni	
		20 mg/die per 7 giorni	dose iniziale
		50 mg/die per 7 giorni	
		100 mg/die per 7 giorni	
		200 mg/die per 7 giorni	
		300 mg/die per 7 giorni	
		400 mg/die per 7 giorni	dose raccomandata
<input type="radio"/>	RF cumulative (1 RF=7 gg)	1	<p>combobox</p> <p>solo da RF5</p>
		2	
		3	
		4	
		12	selezionabile solo da RF21 (dopo RIV 2)
<input type="radio"/>	Dose totale (mg)	...	in automatico
Dalla RF2 in poi			
<input type="radio"/>	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	<p>Si</p> <p>No</p>	link RNFV
4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)			
<input type="radio"/>	Data Dispensazione Farmaco	.././....	
	Lista AIC	Numero di confezioni/ partizionamento	
<input type="radio"/>	045198076/E: 100 mg- compressa rivestita con film- uso orale -blister 112 (4x28) compresse dose unitaria		
	045198049/E: 50 mg- compressa rivestita con film- uso orale -blister 7 (7x1) compresse dose unitaria		
	045198052/E: 100 mg- compressa rivestita con film- uso orale -blister 7 (7x1) compresse dose unitaria		
	045198064/E: 100 mg- compressa rivestita con film- uso orale -blister 14 (7x2) compresse dose unitaria		
	045198025/E: 10 mg- compressa rivestita con film- uso orale -blister 14 (7x2) compresse dose unitaria		

5- Scheda Rivalutazione (RV)			
<p>Il trattamento in monoterapia deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.</p> <p>Venetoclax in combinazione con rituximab deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente e comunque non oltre 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab (RCP par 4.2).</p> <p>Venetoclax in combinazione con obinutuzumab</p> <p>Venetoclax è somministrato per un totale di 12 cicli, ogni ciclo è composto da 28 giorni: 6 cicli in combinazione con obinutuzumab, seguiti da 6 cicli di venetoclax in monoterapia.</p>		testo fisso	
Rivalutazioni obbligatorie ogni 12 RF (= 3 mesi)			
<input type="radio"/>	Data di RV	.././....	
<input type="radio"/>	Numero di somministrazioni ricevute	....	in automatico
E	Stato della Malattia	Risposta Completa (RC)	Tutti i seguenti: conta linfocitaria <4.000/μL + assenza di epatomegalia e splenomegalia + assenza di linfonodi >1,5 cm + assenza di infiltrazione leucemica midollare (se effettuato studio del midollo osseo) + conta piastrinica >100.000/μL + Hb >11 g/dl + conta neutrofili >1.500/μL + assenza di sintomatologia correlata alla LLC.
		Risposta Parziale (RP)	Almeno 2 tra: riduzione ≥50% rispetto al basale della dimensione dei linfonodi patologici; riduzione ≥50% rispetto al basale dell'epatomegalia; riduzione ≥50% rispetto al basale della splenomegalia; riduzione ≥50% rispetto al basale dell'infiltrazione leucemica del midollo osseo; riduzione ≥50% rispetto al basale della conta linfocitaria; + almeno 1 tra: conta piastrinica >100.000/μL o incremento ≥50% rispetto al basale; Hb >11 g/dl o incremento ≥50% rispetto al basale; conta neutrofili >1.500/μL o incremento ≥50% rispetto al basale.
		Stabilità di Malattia (SD)	Pazienti che non posseggono i criteri per una RC o RP, ma che non sono in progressione (PD).
		Progressione di Malattia (PD)	<b>Blocca.</b> Almeno 1 tra: incremento ≥ 50% rispetto al basale della dimensione dei linfonodi patologici o comparsa di nuove linfadenopatie; incremento ≥50% rispetto al basale dell'epatomegalia; incremento ≥50% rispetto al basale della splenomegalia; incremento ≥50% rispetto al basale della conta linfocitaria (ATTENZIONE: una linfocitosi transitoria isolata nei primi mesi di trattamento non determina una progressione di malattia); riduzione ≥50% rispetto al basale della conta piastrinica causata dalla LLC; riduzione >2g/dl rispetto al basale dell'emoglobina causata dalla LLC
Se la risposta è Progressione di Malattia:			
<input type="radio"/>	Caratteristiche della progressione di malattia (possibile scelta multipla)	Comparsa di nuovi linfonodi patologici o	
		Incremento delle dimensioni dei linfonodi ≥50% rispetto al basale	
		Incremento dell'epatomegalia (dimensioni ≥50% rispetto al basale)	
		Incremento della splenomegalia (dimensioni ≥50% rispetto al basale)	
		Incremento dei linfociti circolanti ≥50% rispetto al basale	
		Riduzione della conta piastrinica (attribuibile alla LLC) ≥50% rispetto al basale	
		Riduzione dell'emoglobina (attribuibile alla LLC) >2g/dL	
		Riduzione della conta dei Neutrofili (attribuibile alla LLC) ≥50% rispetto al basale	
	Progressione in linfoma aggressivo		
Altro			
Se Altro specificare		...	testo libero
<input type="radio"/>	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si	link RNfV
		No	
<input type="radio"/>	Si è verificata una tossicità (ematologica e non ematologica) tale da rendere necessaria l'interruzione definitiva del trattamento con venetoclax? (vd paragrafo 4.2 RCP)	Si	<b>blocca e manda a FT</b>
		No	
<input type="radio"/>	Il paziente continua il trattamento?	Si	
		No	<b>blocca e manda a FT</b>

6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
O	Data di FT	.././....	
O	Causa di Fine Trattamento	Progressione di malattia	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Tossicità	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Perso al follow up	
		Causa non dipendente dal farmaco	
		Fine regolare del trattamento	solo per l'indicazione 3
		Chiusura monitoraggio	
		Decesso	
O	Se Tossicità, indicare se si tratta di Sindrome da Lisi Tumorale (SLT)	Si No	
O	Se Decesso, indicare se il motivo del decesso è:	Progressione di malattia Tossicità al medicinale Altro	<a href="#">Link alla RNFV</a> <a href="#">Link alla RNFV</a>
O	Se Decesso, indicare la data del decesso:	.././....	
O	Stato della malattia	Risposta Completa	Tutti i seguenti: conta linfocitaria <4.000/μL + assenza di epatomegalia e splenomegalia + assenza di linfonodi >1,5 cm + assenza di infiltrazione leucemica midollare (se effettuato studio del midollo osseo) + conta piastrinica >100.000/μL + Hb >11 g/dl + conta neutrofili >1.500/μL + assenza di sintomatologia correlata alla LLC.
		Risposta Parziale	Almeno 2 tra: riduzione ≥50% rispetto al basale della dimensione dei linfonodi patologici; riduzione ≥50% rispetto al basale dell'epatomegalia; riduzione ≥50% rispetto al basale della splenomegalia; riduzione ≥50% rispetto al basale dell'infiltrazione leucemica del midollo osseo; riduzione ≥50% rispetto al basale della conta linfocitaria; + almeno 1 tra: conta piastrinica >100.000/μL o incremento ≥50% rispetto al basale; Hb >11 g/dl o incremento ≥50% rispetto al basale; conta neutrofili >1.500/μL o incremento ≥50% rispetto al basale.
		Stabilità di Malattia	Pazienti che non posseggono i criteri per una RC o RP, ma che non sono in progressione (PD).
		Progressione di Malattia	Almeno 1 tra: incremento ≥ 50% rispetto al basale della dimensione dei linfonodi patologici o comparsa di nuove linfadenopatie; incremento ≥50% rispetto al basale dell'epatomegalia; incremento ≥50% rispetto al basale della splenomegalia; incremento ≥50% rispetto al basale della conta linfocitaria (ATTENZIONE: una linfocitosi transitoria isolata nei primi mesi di trattamento non determina una progressione di malattia); riduzione ≥50% rispetto al basale della conta piastrinica causata dalla LLC; riduzione >2g/dl rispetto al basale dell'emoglobina causata dalla LLC
		Non valutata	Solo se selezionato "Causa di FT= Perso al follow up o Decesso"
O	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Risposta Completa	Il campo si popola in automatico solo se è stata inserita almeno una RIV
		Risposta Parziale	
		Malattia Stabile	
		Malattia in progressione	
		Non valutata	