


<b>E</b>	<i>Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità</i>		<b>IMBRUVICA</b> <b>(ibrutinib)_venetoclax</b> Leucemia Linfocitica Cronica (LLC)	 <b>AIFA</b> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
<b>O</b>	<i>Campo obbligatorio</i>			
<b>Indicazione monitorata mediante questo Registro:</b>  <b>IMBRUVICA in associazione a venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfocitica Cronica (CLL) precedentemente non trattata (vedere paragrafo 5.1 RCP).</b>				<i>testo fisso</i>
<b>1- Scheda Registrazione paziente (RP)</b>				
<b>E</b>	Età	≥18 anni		
<b>2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)</b>				
<i>Caratteristiche della malattia</i>				
<b>O</b>	Data della diagnosi di LLC	mese/anno		
<b>E</b>	In base alle indagini diagnostiche effettuate (p.e. citofluorimetria, esame istologico):	1) è stata confermata la diagnosi di LLC e sono state escluse altre malattie linfoproliferative		
		2) è stata confermata la diagnosi di LLC atipica e sono state escluse altre malattie linfoproliferative		
		<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>	<b>blocca</b>	
<b>O</b>	Stadio RAI	0		
		1		
		2		
		3		
		4		
<b>O</b>	Positività CD38 (considerare l'ultima analisi disponibile)	Sì		
		No		
		Non eseguito		
<b>O</b>	Positività ZAP-70 (considerare l'ultima analisi disponibile)	Sì		
		No		
		Non eseguito		
<b>O</b>	Risultato dell'ultima analisi citogenetica disponibile (possibili scelte multiple)	del(17p)		
		del(11q)		
		del(13q)		
		Trisomia cromosoma 12		
		Altre anomalie		
		Assenza di anomalie		
		Non effettuata		
<b>O</b>	Mutazione TP53	Presente		
		Assente		
		Non eseguita		
<b>O</b>	Mutazione IGHV	Presente		
		Assente		
		Non eseguita		

O	Il paziente presenta elevata massa tumorale [p.e. lesioni > con diametro superiore a 5 cm e/o elevata conta dei linfociti circolanti (>25x10 <sup>9</sup> /L) e/o grave splenomegalia ( ≥6 cm dall'arcata costale)]? (paragrafo 4.2 RCP)	Sì	
		No	
E	Il paziente ha ricevuto precedente terapia sistemica?	Sì	<b>blocca</b>
		No	
O	Il paziente è candidabile per una chemio-immunoterapia a base di FCR (fludarabina, ciclofosfamide, rituximab)?	Sì	
		No	
E	Ibrutinib verrà somministrato in associazione a venetoclax	Sì	
		No	<b>blocca</b>
Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità			
E	ECOG	0	
		1	
		2	
		3	<b>blocca</b>
		4	
E	Il paziente presenta coinvolgimento del sistema nervoso centrale da parte della malattia?	Sì	<b>blocca</b>
		No	
E	Il paziente è affetto da sindrome di Richter?	Sì	<b>blocca</b>
		No	
O	Funzionalità renale	Normale	
		Compromessa	
O	Se compromessa, indicare il grado di compromissione renale (paragrafo 4.2 RCP)	lieve	
		moderata	
		grave	Fumetto: La somministrazione di ibrutinib e venetoclax in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) deve avvenire solo se il beneficio potenziale supera il rischio (RCP par. 4.2).
O	Funzionalità epatica	normale	
		compromessa	
E	Se compromessa, indicare il grado di compromissione epatica (paragrafo 4.2 RCP)	lieve (classe A di Child Pugh)	
		moderata (classe B di Child Pugh)	
		grave (classe C di Child Pugh)	<b>blocca</b>
E	Anamnesi positiva per patologia cardiovascolare clinicamente rilevante (es. aritmia non controllata, scompenso cardiaco di classe NYHA 3-4, infarto del miocardio, angina instabile, sindrome coronarica acuta) nei 6 mesi precedenti?	Sì	<b>blocca</b>
		No	

E	Uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni (paragrafo 4.3 RCP)	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Uso concomitante di farmaci inibitori potenti del CYP3A?  [Fumetto: L'uso concomitante di induttori potenti o moderati di CYP3A4 deve essere evitato quando possibile e la co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo quando i benefici potenziali sono chiaramente maggiori dei rischi potenziali (RCP par. 4.4 e 4.5) ]	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Paziente in terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K?	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Il paziente presenta un disordine emorragico (es. Malattia di von Willebrand o emofilia)?	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Il paziente è stato sottoposto a vaccinazione con vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti?	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Il paziente ha presentato ictus ischemico o emorragico nei 6 mesi precedenti?	Si	<b>blocca</b>
		No	
E	Il paziente presenta una di queste controindicazioni: citopenia autoimmune; altra patologia autoimmune attiva; infezione sistemica?	Si	<b>blocca</b>
		No	
	Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - DM 07/09/2017 - La Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA), - La Legge 326/2003 Art. 48, - Studi clinici. NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN. Il trattamento effettuato (RFn/DFn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.		
O	Paziente già in trattamento con ibrutinib in associazione a venetoclax secondo le indicazioni approvate EMA e i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA?	Si	
		No	
O	Se SI, indicare la data inizio trattamento	.././....	
O	Se SI, indicare il numero delle somministrazioni (RF)	...	1 RF= 28 giorni  <b>Blocca se &gt; 14</b>

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)		
<p>La dose raccomandata di ibrutinib per il trattamento di CLL è di 420 mg una volta al giorno.</p> <p>In associazione con venetoclax per il trattamento della CLL, IMBRUVICA deve essere somministrato come monoterapia per 3 cicli (1 ciclo è pari a 28 giorni), seguiti da 12 cicli di IMBRUVICA più venetoclax.</p> <p>Fare riferimento al RCP di venetoclax (par. 4.2, 4.3, 4.4., 4.5, 4.6) per le informazioni complete sulla posologia di venetoclax, e su controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, e fertilità, gravidanza e allattamento.</p> <p>Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con IMBRUVICA per tre mesi dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6 del RCP).</p>		
testo fisso		
<p>Per gli aggiustamenti della dose previsti per la gestione degli eventi non cardiaci e cardiaci (insufficienza cardiaca e aritmie cardiache), in presenza di compromissione epatica (lieve e moderata) e quando somministrato in concomitanza a moderati o forti inibitori di CYP3A4, fare riferimento al par. 4.2 del RCP e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego par 4.4 RCP.</p> <p>La co-somministrazione di inibitori potenti o moderati di CYP3A4 con IMBRUVICA può portare ad un aumento dell'esposizione ad ibrutinib e di conseguenza ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori di CYP3A4 può portare ad una ridotta esposizione ad IMBRUVICA e di conseguenza ad un rischio di perdita di efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di IMBRUVICA con inibitori potenti e induttori potenti o moderati di CYP3A4 deve essere evitato quando possibile e la co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo quando i benefici potenziali sono chiaramente maggiori dei rischi potenziali. Se deve essere utilizzato un inibitore di CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA (vedere paragrafi 4.2 e 4.5 del RCP). Se deve essere utilizzato un induttore di CYP3A4, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni di perdita di efficacia di IMBRUVICA.</p>		
testo fisso		
La durata di una RF è di 28 gg		
O	Data richiesta farmaco	.././....
O	Posologia (mg/die)	420 280 140
		Numero massimo RF = 15
O	Prosegue la somministrazione di venetoclax?	Sì No
		Questa domanda compare dalla RF2 in poi
O	Specificare il motivo dell'interruzione	...
		campo con risposta a testo libero che compare se risposto "No" alla domanda precedente
O	Funzionalità epatica	normale compromessa
E	Se compromessa, indicare il grado di compromissione epatica (paragrafo 4.2 RCP)	lieve (classe A di Child Pugh) moderata (classe B di Child Pugh) grave (classe C di Child Pugh)
		blocca
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale nel ciclo precedente?	Sì No
		link RNFV; da RF2 in poi

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)		
O	Data Dispensazione Farmaco	.././....
	Lista AIC	Numero di confezioni/ partizionamento
O	043693011/E: 140 mg- capsule rigide- uso orale- flacone da 90 capsule	
	043693023/E: 140 mg- capsule rigide- uso orale- flacone da 120 capsule	
	043693050/E: 420 mg- cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr	
	043693100/E: 280 mg - cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr	
	043693086/E: 140 mg - cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr	
5- Scheda Rivalutazione (RV)		
Per i criteri di risposta fare riferimento a: Hallek M et al. <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines</i> . Blood 2008; 111 (12): 5446-56		
Rivalutazioni obbligatorie ogni 3 cicli		
O	Data di RV	.././....
O	Numero di somministrazioni ricevute	....
E	Stato di Malattia	Risposta Completa (RC)
		Risposta Parziale (RP)
		Stabilità di Malattia (SD)
		<b>Progressione di Malattia (PD)</b>
Se la risposta è Progressione di Malattia:		<b>blocca</b>
O	Caratteristiche della progressione di malattia (possibile scelta multipla)	Comparsa di nuovi linfonodi patologici o Incremento delle dimensioni dei linfonodi $\geq 50\%$ rispetto al basale
		Incremento dell'epatomegalia (dimensioni $\geq 50\%$ rispetto al basale)
		Incremento della splenomegalia (dimensioni $\geq 50\%$ rispetto al basale)
		Incremento dei linfociti circolanti $\geq 50\%$ rispetto al basale
		Riduzione della conta piastrinica (attribuibile alla LLC) $\geq 50\%$ rispetto al basale
		Riduzione dell'Emoglobina (attribuibile alla LLC) $> 2\text{g/dl}$
		Riduzione della conta dei Neutrofili (attribuibile alla LLC) $\geq 50\%$ rispetto al basale
		Progressione in linfoma aggressivo
		Altro
	Se Altro specificare	...
		testo libero
O	Il paziente ha avuto episodi di aritmia cardiaca (p.e. fibrillazione atriale o flutter atriale) (paragrafo 4.4 RCP)?	Si
		No
O	Ci sono state reazioni avverse al trattamento?	Si
		No
E	Il paziente continua il trattamento?	Si
		No

6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
<b>O</b>	Data di FT	.././....	
<b>O</b>	Causa del FT	Progressione di malattia	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Tossicità	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Perso al follow up	
		Decisione clinica	
		Decisione del paziente	
		Causa non dipendente dal farmaco	
		Fine regolare del trattamento	
		Chiusura monitoraggio	
		Decesso	
<b>O</b>	Se Decesso, indicare se il motivo del decesso è:	Progressione di malattia	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Tossicità al medicinale	<a href="#">Link alla RNFV</a>
		Altro	
<b>O</b>	Se Decesso indicare la data del decesso:	.././....	
<b>O</b>	Stato della malattia	Risposta Completa	
		Risposta Parziale	
		Stabilità di Malattia	
		Progressione di Malattia	
		Non valutata	Solo se selezionato "Causa di FT= Perso al follow up o Decesso"
<b>O</b>	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Risposta Completa	Il campo si popola in automatico solo se è stata inserita almeno una RIV; se non inserita nemmeno una RIV, il campo si popola con l'opzione "Non valutata"
		Risposta Parziale	
		Malattia Stabile	
		Malattia in progressione	
		Non valutata	