

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) - Fibrosi cistica
O	Campo obbligatorio	



Symkevi è indicato in un regime di associazione con ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G → A, 3272-26A → G, e 3849+10kbC → T.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)		
E	Età (anni)	≥12 aa
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)		
<p>Secondo l'European Consensus Group (Bilton et al., 2011), si definisce esacerbazione polmonare una riacutizzazione con necessità di ulteriore trattamento antibiotico <u>in almeno due delle seguenti</u> condizioni:</p> <p>1- Variazione del volume o del colore dell'espettorato; 2- Aumento della tosse; 3- Aumentato del malessere generale, stanchezza o letargia; 4- Anoressia o perdita di peso; 5- Riduzione della funzionalità polmonare del 10% o alterazioni radiografiche; 6- Aumento della dispnea.</p>		testo fisso
<p>Punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) Quality of life was measured using the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R, a validated disease-specific instrument that measures health-related quality of life for people with CF). There are 3 versions of the CFQ-R currently available:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teen/Adult version for ages 14 through adulthood • Child version for children ages 6 to 13 years • Parent version for children ages 6 to 13 years <p>http://www.psy.miami.edu/cfq_QLab/</p>		testo fisso
<p>Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uso compassionevole; - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA); - Legge 326/2003 Art. 48; - studi clinici. <p>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. Nel periodo di trattamento precedente alla rimborsabilità SSN non vengono applicati MEA.</p>		
O	Il paziente è già in trattamento con tezacaftor/ivacaftor	<div>Si</div> <div>No</div>
I due campi sottostanti si aprono se risposto Si alla domanda sopra		
O	Data inizio trattamento con tezacaftor/ivacaftor	<div>.././....</div> <div>data inizio trattamento < data inizio monitoraggio. Inoltre età del paziente all'inizio del trattamento ≥12 anni</div>
O	Indicare il numero di RF/DF già effettuate (1 RF = 4SETT di trattamento)	>0

E	Il paziente è portatore di mutazione <i>F508del</i> a livello del gene CFTR	Si, in omozigosi	
		Si, in eterozigosi	
		No	<i>blocca</i>
Se risposto "Si, in eterozigosi" alla domanda precedente si apre la domanda sottostante			
E	Selezionare l'altra mutazione presente nel gene CFTR	Non presente	<i>blocca</i>
		P67L	
		R117C	
		L206W	
		R352Q	
		A455E	
		D579G	
		711+3A→G	
		S945L	
		S977F	
		R1070W	
		D1152H	
		2789+5G→A	
		3272-26A→G	
		3849+10kbc→T	
	Altra mutazione	<i>blocca</i>	
O	La presenza delle mutazioni è confermata in un laboratorio che partecipa ai controlli di qualità dell'ISS, Istituto Superiore di Sanità?	Si	
		No	
		Informazione non disponibile	
E	Il paziente è	Stato sottoposto a trapianto di organo	<i>blocca</i>
		Iscritto in lista per trapianto di organo	
		Nessuna delle due opzioni sopra	
O	Il paziente è stato precedentemente trattato con Orkambi	Si	<i>solo se F508del in omozigosi</i>
		No	
O	Durata del trattamento con Orkambi	<1 anno	<i>se risposto Si alla domanda sopra</i>
		≥1 anno	
O	Motivo dell'interruzione	inefficacia/risposta insufficiente	<i>campo (combobox) che si apre se risposto Si alla domanda "Il paziente è stato precedentemente trattato..."</i>
		tossicità	
		decisione medica	
		decisione del paziente/genitore	
		altro motivo	
O	Periodo trascorso dall'interruzione del trattamento con Orkambi	<1 anno*	<i>campo (combobox) che si apre se risposto ≥1 anno alla domanda "Durata del trattamento..."</i>
		≥1 anno	

O	Il paziente effettua i seguenti trattamenti standard	Fisioterapia respiratoria	selezione multipla
		Ossigenoterapia	
		Ventilazione non invasiva	
		Farmacologici	
O	In caso di Farmacologici, indicare i farmaci in prescrizione continuativa:	Antibiotici inalatori	selezione multipla
		Antibiotici sistemici (cicli periodici programmati)	
		Broncodilatatori (specificare)	
		Steroidi inalatori	
		Steroidi sistemici (prescrizioni prolungate oltre i 30 gg dall'ultimo controllo o nell'ultimo trimestre)	
		Insulina	
		Terapia per osteoporosi (specificare)	
	Altro		
	Se Altro, specificare	...	testo libero
O	Se al campo precedente selezionato Antibiotici inalatori, specificare:	Tobramicina	
		Aztreonam lisinato	
		Colimicina	
		Altro	
	Se Altro, specificare		testo libero
O	Se al campo precedente selezionato Antibiotici inalatori, specificare se il trattamento è stato:	Continuo	
		A mesi alterni	
		Sporadico	
O	Per ogni "(specificare)" alle voci della terapia farmacologica si apre questo campo	...	testo libero
O	Il paziente è affetto anche da:	Diabete FC correlato	
		Infertilità maschile	
		Epatopatia	
		Disfunzione cardiaca	
		Osteoporosi	
		Pancreatite acuta ricorrente	
		Nessuna delle voci sopra	
	Altro		
O	Se Altro, specificare	...	testo libero
O	Funzionalità pancreatica esocrina	Normale	
		Compromessa	
E	Il paziente è stato sottoposto ad esami oftalmologici prima dell'avvio della terapia con tezacaftor/ivacaftor?	Sì	blocco solo se età <18 anni
		No	
E	Il paziente è affetto da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lpp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio?	Sì	blocco (da RCP di Kalydeco)
		No	

O	Test del sudore (cloruro nel sudore in mmol/L) alla diagnosi di Fibrosi Cistica	...	
		Non disponibile	
O	Test del sudore (cloruro nel sudore in mmol/L) prima dell'inizio della terapia con tezacaftor/ivacaftor	..	<i>valore numerico intero, utile per il calcolo della variazione in RIV</i>
O	Volume espiratorio forzato esalato nel primo secondo (FEV ₁) (%) 3 -6 mesi prima dell'avvio della terapia con tezacaftor/ivacaftor	Disponibile	
		Non disponibile	
O	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il valore del FEV ₁ (%)	...	<i>valore numerico intero</i>
O	Se disponibile alla domanda sopra, indicare se la spirometria è stata effettuata in condizioni di stabilità clinica (non in concomitanza di esacerbazione polmonare)	Si	
		No	
E	Volume espiratorio forzato esalato nel primo secondo (FEV ₁) (%) all'avvio con tezacaftor/ivacaftor	Disponibile	
		Non disponibile	<i>blocco</i>
E	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il valore del FEV ₁ (%)	...	<i>valore numerico intero, utile per il calcolo della variazione in RIV</i>
E	Se disponibile alla domanda sopra, indicare se la spirometria è stata effettuata in condizioni di stabilità clinica (non in concomitanza di esacerbazione polmonare)	Si	
		No	<i>blocco</i>

E	Test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti - 6MWT-	Disponibile	
		Non disponibile	<i>blocco (tranne che per "pz già in trattamento")</i>
O	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il valore del 6MWT (m)	...	<i>valore numerico intero, utile per il calcolo della variazione in RIV</i>
E	Numero di esacerbazioni polmonari nell'anno precedente all'avvio della terapia con tezacaftor/ivacaftor	<i>valore numerico incluso lo zero</i>	<i>valore numerico intero, utile per il calcolo della variazione in RIV</i>
E	Numero di esacerbazioni polmonari nell'anno precedente all'avvio della terapia con tezacaftor/ivacaftor che hanno richiesto terapia antibiotica endovenosa o ospedalizzazione	<i>valore numerico incluso lo zero</i>	<i>editabile se al campo precedente valore ≠0, altrimenti riporta "0" di default;</i>

E	Punteggio totale CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) all'avvio della terapia con tezacaftor/ivacaftor	Disponibile	
		Non disponibile	<i>blocco (tranne che per "pz già in trattamento")</i>
O	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il punteggio del CFQ-R		<i>valore da 0-100. Valore utile per il calcolo della variazione in RIV</i>
O	Peso del paziente (kg)	..	
O	Altezza (m)	..	
O	BMI (kg/m ²)	..	<i>calcolo in automatico</i>
O	BMI z score (SDS) (http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3)	...	<i>questo campo si apre solo se età <20 aa</i>

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)	
La dose raccomandata è una compressa di Symkevi (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) assunta al mattino e una compressa di ivacaftor 150 mg assunta alla sera, a circa 12 ore di distanza, con alimenti contenenti grassi.	testo fisso
La dose di Symkevi e ivacaftor deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con moderati e forti inibitori del CYP3A (vedi par. 4.2 RCP)	
Un aumento delle transaminasi è comune nei pazienti affetti da FC ed è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia. Si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT o AST) per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati, si deve considerare un monitoraggio più frequente (vedi par. 4.4 RCP).	
L'uso di Symkevi non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi (par. 4.2, 4.4 e 5.2 RCP).	
La durata di una RF è di 28 giorni. Utilizzando il campo "Numero di somministrazioni per richiesta farmaco" è possibile effettuare richieste cumulative della durata fino a 3 mesi.	

<input type="radio"/>	Data richiesta farmaco	.././....	
<input type="radio"/>	Ci sono state reazioni avverse nel ciclo precedente?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Dalla RF2. Se risposta Sì, si apre di lato il link alla RNFV
<input type="radio"/>	Il paziente fa uso concomitante di moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina) (vd RCP 4.2, 4.4 e 4.5)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	check di congruenza con posologia 2 di Symkevi e Kalydeco
<input type="radio"/>	Il paziente fa uso concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina) (vd RCP 4.2, 4.4 e 4.5)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	check di congruenza con posologia 3 di Symkevi e nessuna posologia per Kalydeco
<input type="radio"/>	Il paziente fa uso concomitante di forti induttori del CYP3A (ad es. rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni) (vd. RCP 4.4 e 4.5)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	blocca

Symkevi		
O	Dose richiesta (mg)	1 compressa (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) al giorno per 4 settimane
		1 compressa (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) a giorni alterni per 4 settimane
		1 compressa (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) due volte a settimana per 4 settimane
O	Numero di somministrazioni per richiesta farmaco (1= 28 gg di terapia; 2= 56 gg; 3= 84 gg)	1
		2
		3
O	Dose totale richiesta (mg)	...

<i>posologia 1 (raccomandata)</i>
<i>posologia 2 (ridotta): se moderati inibitori CYP3A</i>
<i>posologia 3 (ridotta): se forti inibitori CYP3A</i>
<i>questo campo è valido anche per Kalydeco, se prescritto</i>
<i>calcolo automatico</i>

Kalydeco		
O	Dose richiesta (mg)	1 compressa (ivacaftor 150 mg) al giorno per 4 settimane
		1 compressa (ivacaftor 150 mg) a giorni alterni per 4 settimane
O	Dose totale richiesta (mg)	...

<i>questa sezione non si visualizza se uso concomitante di forti inibitori CYP3A oppure se Child-Pugh di classe B o C</i>
<i>posologia 1 (raccomandata)</i>
<i>posologia 2 (ridotta): se moderati inibitori CYP3A</i>
<i>calcolo automatico</i>

O	Funzionalità renale (ClCr)	Normale (≥90 mL/min)
E	<i>Se compromessa, indicare il grado dell'insufficienza renale (ClCr)</i>	<i>Compromessa</i>
		Lieve (60-89 mL/min)
		Moderata (30-59 mL/min)
		Grave (15-29 mL/min)
		Terminale (<15 mL/min)
O	Funzionalità epatica	Normale
E	<i>Se compromessa, indicare il grado dell'insufficienza epatica</i>	<i>Compromessa</i>
		Child-Pugh Classe A
		Child-Pugh Classe B
		Child-Pugh Classe C

<i>blocco</i>
<i>blocco</i>
<i>in questi casi prescrivere solo Symkevi</i>

O	ALT	Normale	
		Elevato	
E	Se elevato, specificare:	<3 x ULN	
		3 ≤ x ULN <5	
		≥5 x ULN	
O	AST	Normale	
		Elevato	
E	Se elevato, specificare:	<3 x ULN	
		3 ≤ x ULN <5	
		≥5 x ULN	
O	Bilirubinemia totale	Normale	
		Elevata	
E	Se elevata, specificare:	<2 x ULN	
		≥2 x ULN	

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)

O	Data dispensazione farmaco	
---	----------------------------	--

	<u>Lista AIC SYMKEVI</u>	Numero di confezioni/partizionamento
O	AIC 047307018/E: 100 mg/150 mg - compresse rivestite con film- blister da 28 compresse	

	<u>Lista AIC KALYDECO</u>	Numero di confezioni/partizionamento
O	AIC 043519053/E: 150 mg - compresse rivestite con film- blister da 28 compresse	

5- Scheda Rivalutazione (RV)		
<p>Le prime due RIV obbligatorie ogni sei RF, le successive ogni 12 RF. Solo la RIV a 12 mesi (RIV2) ha valori bloccanti la prosecuzione del trattamento.</p> <p>Alla RIV2 prosecuzione del trattamento se ALMENO 2 criteri tra:</p> <p>ADULTI: $\Delta\text{BMI} \geq 2\%$, $\Delta\text{FEV1} \geq 5\%$, $\Delta 6\text{MWT} \geq 30\text{m}$ ($\text{OR} \geq 15\%$), $\Delta\text{CFQ-R} \geq 4$, riduzione delle esacerbazioni polmonari richiedenti tp ev o ospedalizzazione $\Delta \geq 1$ OR $\geq 30\%$</p> <p>ETA' <20aa: $\Delta\text{BMI z score} \geq 2\%$, $\Delta\text{FEV1} \geq 5\%$, $\Delta 6\text{MWT} \geq 30\text{m}$ ($\text{OR} \geq 15\%$), $\Delta\text{CFQ-R} \geq 4$, riduzione delle esacerbazioni polmonari richiedenti tp ev o ospedalizzazione $\Delta \geq 1$ OR $\geq 30\%$</p> <p>Specifica: - I delta del BMI, FEV1 sono espressi come variazioni Relative. - Il delta del CFQ-R è espresso come variazione Assoluta. - I delta delle esacerbazioni polmonari e 6MWT sono espressi sia come variazioni Relative che Assolute: il controllo è in modalità OR</p> <p>Solo per i pazienti già trattati con Orkambi per almeno 1 anno e che lo abbiano interrotto nell'ultimo anno (* in scheda EDC), in RIV2 per la prosecuzione del trattamento sono sufficienti 2 CRITERI di stabilizzazione tra quelli sopra specificati (ΔBMI OR $\Delta\text{BMI z score} \geq 0\%$, $\Delta\text{FEV1} \geq 0\%$, $\Delta 6\text{MWT} \geq 0$, $\Delta\text{CFQ-R} \geq 0$, variazione del n° di esacerbazioni polmonari richiedenti tp ev o ospedalizzazione $\Delta \leq 0$)</p>		<p>testo fisso</p> <p>questi delta vanno calcolati nella RIV2 obbligatoria dopo 1 anno di trattamento vs valori al basale</p>
O	Data di RIV	.././....
O	Peso del paziente (kg) in questa RIV	..
O	Variazione assoluta dal basale del peso (kg)	in automatico
O	Altezza (m)	..
O	BMI (kg/m^2) in questa RIV	in automatico
O	BMI z score (SDS) in questa RIV (http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3)	questo campo si apre solo se età <20 aa
O	Variazione assoluta dal basale del BMI (kg/m^2)	in automatico
E	Variazione relativa dal basale del BMI (%)	vd sopra per il blocco
E	Variazione relativa dal basale del BMI z score (%)	vd sopra per il blocco
O	Test del sudore (cloruro nel sudore in mmol/l) in questa RIV	..
O	Variazione in % del cloruro nel sudore	in automatico
E	Volume espiratorio forzato esalato nel primo secondo (FEV_1) (%) in questa RIV	Disponibile Non disponibile
O	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il valore del FEV_1 (%) in questa RIV	blocca valore numerico intero
E	Se disponibile alla domanda sopra, indicare se la spirometria è stata effettuata in condizioni di stabilità clinica (non in concomitanza di esacerbazione polmonare)	Sì No blocco
O	Variazione assoluta dal basale del FEV1 (%) previsto	in automatico
E	Variazione relativa dal basale del FEV1 (%) previsto	in automatico vd sopra per il blocco

E	Test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti - 6MWT- in questa RIV	Disponibile	
		Non disponibile	<i>blocca</i>
O	Se disponibile alla domanda precedente, indicare il valore del 6MWT (m) in questa RIV		<i>valore numerico intero</i>
E	Variazione assoluta dal basale della distanza percorsa a piedi in 6 min (m)	<i>in automatico</i>	<i>vd sopra per il blocco</i>
E	Variazione relativa dal basale della distanza percorsa a piedi in 6 min (%)	<i>in automatico</i>	<i>vd sopra per il blocco</i>
O	Numero di esacerbazioni polmonari dall'avvio del trattamento (o nel precedente anno di trattamento) con tezacaftor/ivacaftor	<i>valore numerico incluso lo zero</i>	
O	Numero di esacerbazioni polmonari dall'avvio del trattamento (o nel precedente anno di trattamento) con tezacaftor/ivacaftor che hanno richiesto terapia antibiotica endovenosa o ospedalizzazione	<i>valore numerico incluso lo zero</i>	<i>editabile se al campo precedente valore ≠0, altrimenti riporta "0" di default</i>
E	Variazione assoluta dal basale delle esacerbazioni polmonari che hanno richiesto terapia antibiotica endovenosa o ospedalizzazione	<i>in automatico</i>	<i>vd sopra per il blocco</i>
E	Variazione relativa dal basale delle esacerbazioni polmonari che hanno richiesto terapia antibiotica endovenosa o ospedalizzazione (%)	<i>in automatico</i>	<i>vd sopra per il blocco</i>
O	Punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) in questa RIV	...	
E	Variazione assoluta dal basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R	<i>in automatico</i>	<i>vd sopra per il blocco</i>
O	Funzionalità pancreatica esocrina	Normale	
		<i>Compromessa</i>	
E	Il paziente è: (<i>combobox</i>)	stato sottoposto a trapianto di organo	<i>blocca la prosecuzione del trattamento: check con risposta No alla domanda "Il pz prosegue il trattamento"</i>
		iscritto in lista per trapianto di organo	
		nessuna delle due sopra	

o	Il paziente effettua i seguenti trattamenti standard	Fisioterapia respiratoria	selezione multipla
		Ossigenoterapia	
		Ventilazione non invasiva	
		Farmacologici	
o	In caso di Farmacologici, indicare i farmaci in prescrizione continuativa:	Antibiotici inalatori	selezione multipla
		Antibiotici sistemici (cicli periodici programmati)	
		Broncodilatatori (specificare)	
		Steroidi inalatori	
		Steroidi sistemici (prescrizioni prolungate oltre i 30 gg dall'ultimo controllo o nell'ultimo trimestre)	
		Insulina	
		Terapia per osteoporosi (specificare)	
		Altro	
	Se Altro, specificare	...	
o	Se al campo precedente selezionato Antibiotici inalatori, specificare:	Tobramicina	
		Aztreonam lisinato	
		Colimicina	
		Altro (specificare)	
o	Se al campo precedente selezionato Antibiotici inalatori, specificare se il trattamento è stato:	Continuo	
		A mesi alterni	
		Sporadico	
o	Per ogni specificare alle voci della terapia farmacologica si apre questo campo	...	testo libero
o	Ci sono state reazioni avverse?	Si	link alla RNFV
		No	
o	Il paziente prosegue il trattamento?	Si	blocca la prosecuzione del trattamento, possibilità di inserire solo scheda FT
		No	

6- Scheda Fine Trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....
<input type="radio"/>	Motivo del FT	Inefficacia/ Progressione della malattia
		Tossicità al medicinale
		Mancata (o scarsa) adesione alla terapia
		Decisione medica
		Decisione del paziente/genitore
		Gravidanza
		Trapianto
		Perso al follow up
<input type="radio"/>	Se Decesso indicare se il motivo del decesso è:	Decesso
		Progressione di malattia
		Tossicità al medicinale
<input type="radio"/>	Se Decesso indicare la data del decesso:	.././....
<input type="radio"/>	Ci sono state reazioni avverse?	Sì
		No

[link alla RNFV](#)

Di seguito si deve aprire una sezione con i parametri presenti in RIV. La compilazione della sezione non è obbligatoria se motivo del FT: tossicità, perso al follow up, decesso. Questa sezione viene richiamata in automatico dall'ultima RIV, se compilata, e comunque deve essere sempre editabile