

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità		CRYSVITA (burosumab) - XLH	 AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
O	Campo obbligatorio			
Indicazione autorizzata: CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea, e negli adulti.				
Indicazione rimborsata SSN: CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) nei pazienti di età superiore a 12 anni, con evidenza di malattia attiva (Rickets Severity Score ≥ 1.5 e fino al raggiungimento della maturità scheletrica nei soggetti in cui non sia già intervenuta la saldatura delle epifisi; dolore scheletrico attribuibile a XLH + almeno 1 frattura/pseudofrattura attiva nei soggetti adulti) e già sottoposti a terapia convenzionale con fosfato e/o analoghi della vitamina D.				
1- Scheda Registrazione paziente (RP)				
E	Età	[13-65] anni		
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)				
O	Diagnosi di ipofosfatemia X-linked (XLH) supportata da	mutazione del gene PHEX nel paziente o in un familiare diretto livelli di FGF-23 sierico >30 pg/mL	selezione multipla	
O	Età alla diagnosi di malattia (aa)			
E	Punteggio totale del Rickets Severity Score https://academic.oup.com/tropej/article/46/3/132/1723341		Domanda solo se età < 18 anni valore numerico decimale a 1 cifra compreso tra 0 e 10; blocca se <1.5	
O	Il paziente ha eseguito una terapia con fosfati e/o analoghi della vitamina D?	Sì No	blocca solo se età ≥ 18 anni	
E	La terapia con fosfati e/o analoghi della vitamina D è stata interrotta da almeno una settimana?	Sì No	blocca	
O	Test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti - 6MWT-	Eseguito Non eseguito per impossibilità del paziente	combobox	

O	Distanza percorsa in metri al 6WMT	...m	se 6WMT eseguito
O	Peso corporeo (kg)		
O	Peso corporeo Z-score		Solo se età < 18 anni http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
O	Altezza (cm)		
O	Altezza Z-score		Solo se età < 18 anni http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
Le domande sottostanti solo se età ≥18 anni			
E	Dolore scheletrico attribuibile a osteomalacia/XLH con impatto sulle attività quotidiane del paziente	Sì	
		No	blocca
E	Punteggio Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain	...	blocca se <4
O	Punteggio Indice WOMAC	...	numero intero intervallo [0-96]
O	Il paziente fa uso cronico di farmaci antidolorifici?	No	
		Oppioidi	
		FANS	
		altri analgesici	
	Se altri, specificare	...	
E	Il paziente presenta almeno 1 frattura/pseudofrattura attiva non traumatica?	Sì	
		No	blocca
O	Indicare il numero di fratture/pseudofratture attive non traumatiche	...	numero intero ≥1
Parametri di laboratorio			
O	Calcemia (mg/dL)		
E	Fosforemia (mg/dL)	...	blocca se >2.5 mg/dL
O	1,25-diidrossi-vitamina D (pg/mL)		
O	Fosfatasi alcalina ALP (U/L)		
O	ULN- Limite superiore del range di normalità per sesso ed età di ALP (U/L)		
O	PTH (pg/mL)		
E	TmP/GFR (mg/dL)	...	blocca se >2.5 mg/dL

O	Effettuata valutazione dei segni e sintomi di nefrocalcinosi (es. con ecografia renale) ?	Si		
		No		
O	Funzionalità renale	normale (≥ 90 mL/min)	combobox	
		compromessa		
E	Se <i>compromessa</i> , indicare il grado dell'insufficienza renale (CLCr)	Lieve (60-89 mL/min)		
		Moderata (30-59 mL/min)		
		Grave (15-29 mL/min)		blocca
		Terminale (<15 mL/min)		blocca
E	Insufficienza Renale Cronica dovuta a nefrocalcinosi?	Sì	blocca	
		No		
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP al paragrafo 4 [Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione]?	Si		
		No	blocca	
Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo:				
- uso compassionevole				
- Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA)				
- Legge 326/2003 Art. 48				
- Studi clinici				
O	Paziente già in trattamento con burosumab secondo l'indicazione autorizzata EMA e i criteri AIFA (DM 07/09/2017)?	Si		
		No		
Se risposto "SI" alla domanda precedente, indicare:				
O	Data della prima somministrazione di burosumab?	.././....		
O	Numero RF/DF (= 4 settimane di trattamento) già somministrate al paziente			

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)	
<u>Dosaggio nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni</u> La dose iniziale raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni è 0,8 mg/kg di peso corporeo, somministrati ogni due settimane. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 90 mg. Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 2 settimane per il primo mese di trattamento, ogni 4 settimane per i 2 mesi seguenti e successivamente come appropriato. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato anche 2 settimane dopo un eventuale aggiustamento della dose. Se il fosfato sierico a digiuno rientra nell'intervallo di riferimento per l'età, deve essere mantenuta la stessa dose. <u>Aumento della dose</u> Se il fosfato sierico a digiuno è al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose può essere aumentata gradualmente di 0,4 mg/kg fino a una dose massima di 2,0 mg/kg (dose massima di 90 mg). Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 2 settimane dopo l'aggiustamento della dose. La dose di burosumab non deve essere aggiustata con una frequenza superiore a una volta ogni 2 settimane. <u>Riduzione della dose</u> Se il livello di fosfato sierico a digiuno è al di sopra dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose successiva deve essere sospesa e tale livello deve essere nuovamente valutato entro 2 settimane. Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico a digiuno inferiore all'intervallo di riferimento per l'età perché il trattamento con burosumab possa essere ripreso a metà della dose precedente, arrotondando la quantità come descritto in precedenza. <u>Conversione della dose all'età di 18 anni</u> Bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni devono essere trattati secondo le istruzioni per il dosaggio di cui sopra. All'età di 18 anni, il paziente deve passare alla dose per adulti e al regime posologico riportati nel seguito.	
<u>Dosaggio negli adulti</u> La dose iniziale raccomandata negli adulti è 1,0 mg/kg di peso corporeo, arrotondata ai 10 mg più vicini fino a una dose massima di 90 mg, somministrati ogni 4 settimane. Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 2 settimane per il primo mese di trattamento, ogni 4 settimane per i 2 mesi seguenti e successivamente come appropriato. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 2 settimane dopo la precedente dose di burosumab. Se il fosfato sierico rientra nell'intervallo di normalità, si deve continuare con la stessa dose. <u>Riduzione della dose</u> Se il livello di fosfato sierico è al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità, la dose successiva deve essere sospesa e tale livello deve essere rivalutato entro 2 settimane. Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico inferiore all'intervallo di normalità prima di riprendere il trattamento con burosumab. Non appena il livello di fosfato sierico scende al di sotto dell'intervallo di normalità, il trattamento può essere ripreso a metà della dose iniziale fino a una dose massima di 40 mg ogni 4 settimane. Il livello di fosfato sierico deve essere nuovamente valutato 2 settimane dopo un cambio di dose.	testo fisso

<u>Tutti i pazienti</u>		
Dose saltata Se necessario per ragioni pratiche, i trattamenti possono essere somministrati 3 giorni prima o dopo rispetto alla data di trattamento programmata. Se il paziente salta una dose, il trattamento con burosumab deve essere ripreso non appena possibile alla dose prescritta.		
Si prega di leggere attentamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Crysvita prima del suo utilizzo.		
Si deve usare cautela nell'associare burosumab a medicinali calciomimetici (ossia agenti che simulano l'effetto del calcio sui tessuti attivando il recettore del calcio). La somministrazione concomitante di questi medicinali non è stata studiata nelle sperimentazioni cliniche e può esacerbare l'ipocalcemia.		
La durata di una RF è 4 settimane (= 1 ciclo, per convenzione)		
E	Data richiesta farmaco	.././....
O	Peso corporeo (kg)	valore numerico
O	Posologia	0.8 mg/kg ogni 2 settimane
		1.0 mg/kg ogni 4 settimane
		1.2 mg/kg ogni 2 settimane
		1.6 mg/kg ogni 2 settimane
		2.0 mg/kg ogni 2 settimane
O	Dose totale (mg)	valore numerico, calcolo in automatico. Dose massima 90 mg
O	Numero di RF cumulative (1 RF= 4 settimane)	1
		2
		3
		4
		5
		6
O	Tipologia confezionamento	fiala
		siringa preriempita
Dalla RF2 si aprono anche le seguenti domande:		
E	E' stato misurato il fosfato sierico a digiuno secondo le tempistiche previste in RCP e modificata la posologia in funzione dei valori?	Si
		No
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si
		No

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)		
☐	Data dispensazione farmaco	.././....
	Lista AIC	Numero di confezioni
☐	AIC 046127015: 1 fiala 10 mg	
	AIC 046127027: 1 fiala 20 mg	
	AIC 046127039: 1 fiala 30 mg	
	AIC 046127041: 1 siringa preriempita 10 mg	
	AIC 046127054: 1 siringa preriempita 20 mg	
	AIC 046127066: 1 siringa preriempita 30 mg	
5- Scheda Rivalutazione (RIV)		
La prosecuzione del trattamento è consentita ai pazienti che ottengono un beneficio dell'interessamento osseo (definito da livelli di fosforemia >2,5 mg/dL o aumentati ≥30% e dal rapporto TmP/GFR > 2,5 mg/dL o aumentato ≥30% dopo 6 mesi e - <u>per i pazienti ≥18 anni</u>, dal miglioramento dei parametri clinici del dolore, della funzionalità fisica e della rigidità ad ogni rivalutazione) - <u>per i pazienti < 18 anni</u>, da riduzione del punteggio RSS rispetto al basale di almeno il 30% dopo 1 anno di trattamento)		testo fisso
Prime 2 RIV obbligatorie ogni 6 cicli (o RF), RIV successive ogni 12 cicli		
<u>Per i pazienti ≥18 anni</u> Solo in RIV1 blocca la prosecuzione del trattamento se criterio A (OR B) AND criterio C (OR D) Da RIV 2 in poi blocca se Δ Punteggio Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain OR Δ Punteggio Indice WOMAC OR Δ numero fratture ≥0. <u>Per i pazienti < 18 anni</u> In RIV1 blocca la prosecuzione del trattamento se criterio A (OR B) AND criterio C (OR D) Dalla RIV2 blocca la prosecuzione del trattamento se ΔRSS (Rickets Severity Score) <30% rispetto al basale		
☐	Data Rivalutazione	.././....
☐	Peso corporeo (kg)	
☐	Peso corporeo Z-score	Solo se età < 18 anni http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
☐	Altezza (cm)	
☐	Altezza Z-score	Solo se età < 18 anni http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
☐	Altezza (cm)	
Le domande sottostanti solo se età < 18 anni		
	Rickets Severity Score (RSS)	eseguito

O	https://academic.oup.com/tropej/article/46/3/132/1723341	non eseguito	<i>selezionabile solo in RIV1</i>
---	---	--------------	-----------------------------------

O	Punteggio totale RSS		se RSS eseguito
E	ΔRSS (dal basale)		calcolo in automatico $\Delta RSS = (RSS \text{ in EDC-RSS in RIV}) / RSS \text{ in EDC} * 100$; da RIV2 blocca se <30%
O	RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)	eseguito non eseguito	
O	RGI-C score (rispetto al basale)	Grave peggioramento (-3) Moderato peggioramento (-2) Minimo peggioramento (-1) Nessuna variazione (0) Miglioramento minimo (+1) Miglioramento sostanziale (+2) Guarigione quasi completa o completa (+3)	se RGI-C eseguito
O	Test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti - 6MWT-	eseguito non eseguito per impossibilità del paziente	combobox
O	Distanza percorsa in metri al 6WMT		se 6MWT eseguito
Le domande sottostanti solo se età ≥18 anni			
O	Punteggio Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain	...	
E	Δ Punteggio Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain		da RIV 2 blocca se ≥0
O	Punteggio Indice WOMAC	...%	numero intero intervallo [0-96]
E	Δ Punteggio Indice WOMAC		da RIV 2 blocca se ≥0
O	Il paziente fa uso cronico di farmaci antidolorifici?	No Oppioidi FANS altri analgesici	
	Se altri, specificare	...	
O	Indicare il numero di fratture/pseudofratture attive non traumatiche	...	
E	Δ numero di fratture/pseudofratture attive non traumatiche		da RIV 2 blocca se ≥0

	<i>Parametri di laboratorio</i>		
O	Calcemia (mg/dL)		
E	Fosforemia (mg/dL)		<i>criterio [A] se ≤ 2.5</i>
E	Δ Fosforemia (dal basale)		<i>criterio [B] se $< 30\%$</i>
O	1,25-diidrossi-vitamina D (pg/mL)		
O	Fosfatasi alcalina (U/L)		
O	ULN - Limite superiore del range di normalità per sesso ed età di ALP (U/L)		
O	PTH (pg/mL)		
E	TmP/GFR (mg/dL)		<i>criterio [C] se ≤ 2.5</i>
E	Δ TmP/GFR (dal basale)		<i>criterio [D] se $< 30\%$</i>
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	<i>Link RNFV</i>
		No	
O	Effettuato monitoraggio dei segni e sintomi di nefrocalcinosi (es. con ecografia renale) con le tempistiche previste da RCP?	Si	
		No	
O	Il paziente ha sviluppato iperparatiroidismo (secondario o terziario)?	Si	
		No	
Se in EDC < 18 anni: Per pz di sesso femminile dopo i 13 aa e per pz di sesso maschile dopo i 15 aa, si apre la domanda sottostante			
E	Il paziente ha completato la fusione delle cartilagini di accrescimento?	Si	blocca
		No	
O	Il paziente prosegue il trattamento?	Si	
		No	blocca la prosecuzione del trattamento e manda alla compilazione della scheda di FT
6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
	Data di FT	.././....	
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	<i>Link RNFV</i>
		No	
O	Causa di Fine Trattamento	Inefficacia	
		Tossicità	
		Perso al follow up	
		Decisione Clinica	
		Decisione Paziente/Genitore	
		Causa non dipendente dal farmaco	
		Decesso	
O	Se Decesso , indicare se il motivo del FT è:	Tossicità al medicinale	
		Altro	
O	Se Decesso , indicare la data del decesso:	.././....	