



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

---

La lettera informativa per il paziente e il modulo di consenso informato qui riportati fanno riferimento al programma di "uso terapeutico" del farmaco Crysvita® (burosumab).

L'uso terapeutico consente la fornitura, per ragioni umanitarie, ad un paziente di un dato farmaco, prima che questo abbia ricevuto un'autorizzazione alla commercializzazione ufficiale.

La richiesta del programma di uso terapeutico è stata avanzata dal vostro medico curante:

Prof.ssa Maria Luisa Brandi.

Questa alternativa terapeutica viene offerta a pazienti affetti da rachitismo ipofosforemico X-linked (XLH) con sintomatologia clinica severa, che non abbiano i requisiti necessari per essere inseriti in studi clinici, per i quali non siano disponibili opzioni terapeutiche convenzionali, e per i quali potrebbe risultare potenzialmente efficace, sulla base di considerazioni scientifiche e mediche, un agente ancora in fase di sviluppo clinico che presenti un adeguato rapporto rischi-benefici.

Crysvita® (burosumab) è fornito gratuitamente da Kyowa Kirin Services specificamente per:

Iniziali del paziente:

Medico responsabile: Prof.ssa ML Brandi

Struttura richiedente: SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, CTO 2 ° piano, AOUC di Firenze,  
Direttore Prof.ssa ML Brandi

La lettera informativa per il paziente e il modulo di consenso informato qui riportati hanno lo scopo di fornirvi informazioni sufficienti sui possibili vantaggi e rischi associati al trattamento con Crysvita® (burosumab), in modo da consentirvi di prendere una decisione informata sull'eventuale partecipazione al programma.

**Informazioni basilari (del farmaco)**

CRYSVITA® (burosumab) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che si lega al fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), inibendone l'attività. Attraverso l'inibizione dell'FGF23, burosumab aumenta il riassorbimento tubulare di fosfato da parte del rene e aumenta la concentrazione sierica di 1,25 diidrossivitamina D.

Il medicinale è una soluzione iniettabile per uso sottocutaneo. La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro. Il medicinale è contenuto in un flaconcino di vetro trasparente, con tappo in gomma butilica e sigillo in alluminio. La confezione è da un flaconcino.

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C), non congelare, conservare nella sua confezione originale, per proteggerlo dalla luce.



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

**Criteria di idoneità al trattamento**

Diagnosi di rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH)

Presenza di sintomi debilitanti tra cui, a titolo esemplificativo, pseudofratture/fratture attive, che, a parere del medico, sono a rischio di frattura completa.

Persistenza dei sintomi legati alla patologia nonostante trattamento precedente con terapia convenzionale, vale a dire somministrazione per via orale di fosfato e metaboliti attivi della vitamina D.

Il paziente acconsente a sospendere la terapia convenzionale, vale a dire la somministrazione per via orale di fosfato e/o analoghi della vitamina D almeno una settimana prima di iniziare il trattamento con Crysvida®.

Assenza delle controindicazioni di seguito elencate:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti
- concomitante somministrazione per via orale di fosfato, metaboliti attivi della vitamina D
- fosfato sierico a digiuno superiore all'intervallo normale di riferimento per l'età, a causa del rischio di iperfosfatemia
- pazienti con compromissione renale severa o malattia renale in fase terminale

Assenza di piani suicidari o tentativi di suicidio, attuali o passati

Nessuna partecipazione concomitante a studi clinici con Crysvida®

Nessuna concomitante somministrazione di medicinali in fase di sperimentazione

Impossibilità di partecipare a studi clinici sponsorizzati in corso o in piano con Crysvida®, a studi sponsorizzati dallo sperimentatore (o studi no-profit) nell'ambito della stessa indicazione terapeutica, o a programmi pre-lancio .

Assenza di comorbidità clinicamente significative che potrebbero interferire con la somministrazione del farmaco o compromettere la sicurezza del paziente.

**Trattamento (Modalità di somministrazione della terapia)**

Non agitare il flaconcino prima dell'uso. Burosumab deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea, utilizzando una tecnica asettica, con siringhe e aghi per iniezione monouso sterili.

L'assunzione per via orale di fosfato e analoghi della vitamina D nella forma attiva deve essere interrotta 1 settimana prima dell'inizio del trattamento. Prima dell'inizio del trattamento, la concentrazione sierica di fosfato a digiuno deve essere al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età.

Nei pazienti adulti, la dose raccomandata è di 1 mg per kg di peso corporeo, arrotondata ai 10 mg più vicini, e per una dose massima di 90 mg, somministrata ogni quattro settimane.



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

**Implicazioni della partecipazione al programma di uso terapeutico**

Se Lei accetta di sottoporsi a questo trattamento, dopo l'inizio del trattamento con CRYSVITA®, il fosfato sierico a digiuno deve essere valutato mensilmente, misurandolo 2 settimane dopo la dose, per i primi 3 mesi di trattamento, e successivamente come appropriato. Se il fosfato sierico rientra nell'intervallo di riferimento normale, deve essere mantenuta la stessa dose. Verranno inoltre eseguiti i seguenti dosaggi: calcemia, fosfaturia (con determinazione TmP/GFR), fosfatasi alcalina totale, 1,25 diidrossi vitamina D, creatinina e PTH ogni due settimane per il primo mese, dopo 1 mese FGF-23, dopo 3 mesi esami del sangue per valutare i marker del turn over osseo (CTX, P1NP), dopo 1 mese e dopo 3 mesi esami del sangue e delle urine comprendenti: glicemia, transaminasi, emocromo, elettroforesi delle proteine, ed esame delle urine. Tali esami emato-urinari verranno poi ripetuti come appropriato.

*Aggiustamento della dose*

Se il livello di fosfato sierico è al di sopra dell'intervallo di riferimento normale, la dose successiva deve essere sospesa e tale livello deve essere nuovamente valutato entro 4 settimane. Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico inferiore all'intervallo di riferimento normale, perché possa essere ripreso il trattamento con burosumab. Dopo che il livello di fosfato sierico sarà sceso al di sotto dell'intervallo di riferimento normale, il trattamento potrà essere ripreso a metà della dose precedente, fino a una dose massima di 40 mg ogni 4 settimane. Il fosfato sierico deve essere rimisurato 2 settimane dopo qualsiasi variazione della dose.

*Esami strumentali*

Esami strumentali quali ecografia cardiaca, elettrocardiogramma ed ecografia renale verranno richiesti all'inizio del trattamento con Burosumab, dopo 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento con Burosumab e successivamente come appropriato, al fine di monitorare la funzionalità cardiaca e renale. Gli esami radiografici scheletrici verranno richiesti a seconda della presenza di pseudo-fratture/fratture e del quadro clinico del paziente.

*Esame obiettivo e Test di funzionalità motoria e della sintomatologia dolorosa*

Durante le visite che eseguirà presso il centro per la somministrazione di Burosumab, verrà eseguito esame obiettivo, misurazione dei segni vitali, peso corporeo e verranno eseguiti test di valutazione della funzionalità motoria (Test del cammino di 6 minuti, TUG, sit-to-stand, Grip test) e questionari con domande da compilare per valutare la sintomatologia dolorosa e gli effetti sulla qualità di vita.

**Rischi legati all'assunzione di burosumab**

Mentre le viene somministrato burosumab, potrebbe manifestare effetti collaterali. Un effetto collaterale è una manifestazione indesiderata che si verifica dopo l'assunzione del farmaco. Il medico La informerà sugli effetti collaterali più comuni e alcuni effetti collaterali gravi precedentemente riferiti dalle persone che



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

hanno assunto burosumab negli studi. Tuttavia, non sono noti tutti i possibili effetti collaterali che potrebbe manifestare. Come tutti i farmaci in uso sperimentale, non tutti gli effetti collaterali potrebbero essere stati identificati al momento; alcuni di questi possono essere lievi e altri possono essere gravi.

Tutti i partecipanti saranno tenuti sotto stretta osservazione per quanto riguarda eventuali effetti collaterali. È importante che Lei riferisca al medico che La segue quando si sente o sembra essere diverso/a dal solito durante tutto il periodo di somministrazione del farmaco.

Se manifesta degli effetti collaterali, il medico che la segue potrebbe somministrarLe dei farmaci per alleviare questi effetti. Il medico può interrompere la Sua assunzione di burosumab o cambiare la dose del farmaco a causa degli effetti collaterali oppure gli effetti collaterali potrebbero risolversi spontaneamente anche se continua ad assumere burosumab.

Durante gli studi in circa 50 adulti con XLH che hanno ricevuto burosumab, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali in circa 30 adulti che hanno ricevuto più di una dose:

**Effetti collaterali più probabili**

Tra gli adulti che hanno ricevuto più di una dose di burosumab, circa il 20-50% ha segnalato

(Circa 2-5 adulti su 10)

- Comune raffreddore
- Reazione nel sito di iniezione
- Infiammazione (gonfiore e rossore) dei seni nasali
- Dolore articolare
- Infezione delle vie respiratorie
- Dolore alle ossa e/o ai muscoli
- Mal di testa
- Dolore a braccia e gambe
- Capogiri
- Mal di schiena
- Diarrea
- Crampi muscolari

**Effetti collaterali meno probabili**

Tra gli adulti che hanno ricevuto più di una dose di burosumab, circa il 10-20% ha segnalato:



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

(Circa 1-2 adulti su 10)

- Infezione del tratto urinario
- Bruciore di stomaco
- Infezione dell'orecchio
- Indigestione • Vertigini (sensazione di giramento della testa)
- Nausea
- Affaticamento
- Dolore o malessere addominale (pancia)
- Dolore in seguito a una procedura
- Gastroenterite (influenza intestinale)
- Gonfiore articolare
- Cadute
- Infezione dentale
- Ipertensione (pressione sanguigna elevata)
- Dente rotto o spezzato
- Allergie stagionali (come raffreddore da fieno)

Sindrome delle gambe senza riposo (movimenti incontrollabili delle gambe)

Durante gli studi in circa 50 bambini con XLH che hanno ricevuto burosumab, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

**Effetti collaterali più probabili**

Tra i bambini che hanno ricevuto più di una dose di burosumab, circa il 20-50% ha segnalato:

(Circa 2-5 bambini su 10)

- Reazione nel sito di iniezione
- Comune raffreddore
- Mal di testa
- Infezione delle vie respiratorie
- Febbre
- Allergie stagionali (come raffreddore da fieno)
- Vomito



SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

- Tosse
- Dolore a braccia e gambe
- Mal di gola o infezione della gola
- Dolore articolare
- Diarrea
- Eruzione cutanea

**Effetti collaterali meno probabili**

Tra i bambini che hanno ricevuto più di una dose di burosumab, circa il 10-20% ha segnalato:

(Circa 1-2 bambini su 10)

- Dolore o malessere addominale (pancia)
- Naso chiuso o che cola
- Gastroenterite (influenza intestinale)
- Infezione dentale
- Nausea • Mal di denti
- Capogiri
- Lividi
- Dolore all'orecchio
- Tagli e graffi sulla pelle
- Dolore muscolare
- Bassi livelli di vitamina D

**Possibili effetti collaterali rari ma gravi**

Gli effetti collaterali sono considerati gravi quando causano il ricovero o quando potrebbero essere irreversibili, durare a lungo termine, mettere in pericolo di vita o essere fatali. Non vi sono stati decessi correlati negli studi con burosumab. I seguenti effetti collaterali seri sono stati segnalati come possibilmente associati a burosumab:

- Febbre e dolore muscolare in un bambino
- Una reazione allergica che causa gonfiore della lingua e sensazione di costrizione alla gola in un adulto

**Lei potrebbe avere una reazione allergica?**

È possibile che possa avere una reazione di tipo allergico a burosumab. Queste reazioni di tipo allergico



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
**Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso**  
**Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari**

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

possono essere gravi o potenzialmente letali. Se sviluppa una reazione allergica, il medico che La segue Le somministrerà dei farmaci per bloccare o alleviare la reazione allergica. Alcune cose che possono essere un segno o un sintomo di una reazione allergica (tra cui, le reazioni allergiche più gravi come l'anafilassi) sono:

- Reazioni cutanee come eruzione cutanea, orticaria, prurito
- Gonfiore intorno a bocca, gola oppure occhi
- Problemi respiratori
- Polso debole e accelerato
- Nausea, vomito o diarrea
- Calo della pressione sanguigna (con capogiri o stordimento)
- Febbre
- Brividi

**Cosa può succedere quando riceve le iniezioni?**

Riceverà le iniezioni di burosumab per via sottocutanea nella zona addominale (pancia), nelle braccia o nelle cosce. La zona del corpo utilizzata per le iniezioni cambierà ogni volta. Le iniezioni possono causare quanto segue nel sito in cui vengono eseguite o in sua prossimità:

- Dolore
- Prurito
- Infezione
- Emorragia
- Eruzione cutanea, inclusa orticaria
- Rossore
- Lividi
- Cicatrice

**Monitoraggio del trattamento con Burosumab:**

*Prelevi di sangue*

I rischi e i disagi associati al fatto di avere un ago inserito in un braccio per il prelievo di sangue sono: dolore, lividi o sanguinamento in corrispondenza del sito della puntura, sensazione temporanea di stordimento e, in casi rari, svenimenti o infezioni nel sito d'iniezione. Se dovesse avvertire un mancamento, dovrà sdraiarsi il prima possibile per evitare eventuali lesioni causate da una caduta e informare il personale medico che La sta seguendo.



**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

### **Altre interazioni con farmaci**

Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione La somministrazione concomitante di burosumab con fosfato e analoghi della vitamina D per via orale è controindicata, perché può causare un aumento del rischio di iperfosfatemia e ipercalcemia. 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.

### **Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

I dati relativi all'uso di burosumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

CRYSVITA non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### *Allattamento*

Non è noto se burosumab/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con CRYSVITA tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### *Fertilità*

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili.

Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti di burosumab sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi di fertilità specifici negli animali con burosumab.

### **Riservatezza dei dati**

Ogni informazione che emergerà da questo programma di uso terapeutico che faccia esplicito riferimento alla Sua identità sarà mantenuta riservata in accordo al D.lgs. 30 giugno 2003 n. 196.

Le autorità regolatorie dei farmaci (come la statunitense Food and Drug Administration e l'europea EMA) e la Sezione del Comitato Etico di pertinenza, presso il quale Lei è seguito/a, avranno diritto di accedere alla sua documentazione medica originale. L'accesso ai documenti da parte di questi enti potrebbe rendersi necessario per la verifica dei dati; durante questa procedura sarà resa nota la Sua identità, ma sussisterà l'impegno alla riservatezza.

Il medico raccoglierà informazioni sul Suo stato generale di salute, incluse quelle riguardanti la sua risposta al trattamento, gli eventuali effetti indesiderati manifestati e i risultati delle analisi svolte. In alcune



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
**Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso**  
**Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari**

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

circostanze, per esempio nel caso in cui si senta molto male durante questo trattamento di uso terapeutico, il medico potrebbe riferire questi dati a Kyowa Kirin o ad altre aziende operanti a suo nome; le procedure di registrazione, elaborazione, analisi, memorizzazione e distribuzione dei dati avverranno con mezzi elettronici.

Inoltre, è possibile che in futuro Kyowa Kirin o un'altra azienda operante a Suo nome possa necessitare di attingere ulteriori informazioni dalla Sua documentazione medica per inserire i dati raccolti nel contesto medico adeguato. Prima di attingere ulteriori informazioni sarà necessario ottenere l'approvazione del comitato etico.

**Presupposti per la partecipazione e responsabilità del paziente**

La partecipazione a questo programma di uso terapeutico è totalmente volontaria. Potrà decidere di non partecipare al programma e, in qualsiasi momento decida, potrà lasciare il programma senza penalizzazioni di alcun tipo né perdita dei benefici cui ha diritto. Deve essere consapevole del fatto che il Suo medico ha il diritto di interrompere la Sua partecipazione a questo programma nel caso in cui lo ritenga necessario nell'interesse della sua salute.

Dovrà riferire al medico ogni variazione della Sua condizione medica o del suo trattamento.

La esortiamo a porre domande in qualsiasi momento della terapia. In caso di problemi relativi al trattamento, non esiti a contattare il medico.

Può contattare il suo medico ai seguenti recapiti:

tel/fax: 0557948087.

e-mail: [marialuisa.brandi@unifi.it](mailto:marialuisa.brandi@unifi.it)



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

**DICHIARAZIONE E FIRMA DEL PAZIENTE**

Ho letto tutte le informazioni contenute in questo documento e ho compreso lo scopo del trattamento a cui verrò sottoposto, compresi i possibili rischi e benefici. Mi è stata data l'opportunità di porre domande e tutte le mie domande hanno avuto una risposta soddisfacente e comprensibile.

Sono consapevole del fatto che la mia partecipazione a questo programma di uso terapeutico è totalmente volontaria e che il mio rifiuto a partecipare non comporterà alcuna penalizzazione o perdita di diritti spettanti. Sarò libero di ritirare il mio consenso alla partecipazione a questo programma in qualsiasi momento e ciò non comporterà penalizzazioni o perdite di altri benefici o diritti spettanti. Ho informato il nostro medico del fatto che parteciperò ad un programma di uso terapeutico con Crysvida® (burosumab). Essendo stato informato del carattere compassionevole del trattamento in oggetto e avendo compreso che esso viene praticato dalla Prof.ssa Maria Luisa Brandi nel mio interesse e con i limiti di conoscenza insiti nello stato di un farmaco che non è stato ancora immesso in commercio, con la presente esento e manlevo il Medico Responsabile e la A.O. (con i suoi amministratori, funzionari, dipendenti, collaboratori e agenti) da e verso eventuali danni, perdite, responsabilità, costi, spese o altri importi (comprese spese legali e spese di lite) derivanti da reclami, procedimenti legali o cause o azioni avviate, anche da un terzo, sulla base di eventuali lesioni personali (compresa la morte) a seguito della somministrazione o uso del farmaco o del programma in base al quale il farmaco mi viene somministrato o dell'esecuzione di procedure mediche necessarie per trattare la mia malattia o condizione.

- Acconsento alla raccolta ed all'elaborazione delle informazioni riguardanti la mia salute.
- Acconsento inoltre che i dati personali, relativi al trattamento con Crysvida® (burosumab), siano resi noti a Kyowa Kirin casa farmaceutica produttrice del farmaco stesso.

Ciò comporterà il trasferimento ed il trattamento dei dati personali in Paesi extra-Europei, dove la legislazione vigente non protegge la privacy così come negli Stati Europei.

La casa farmaceutica produttrice Crysvida® (burosumab) si assume la responsabilità di prendere tutte le misure ragionevoli per la protezione del diritto alla privacy.



**SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo**  
Centro di Coordinamento Regionale Malattie Congenite dell'Osso  
Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari

**Direttore: Prof.ssa MARIA LUISA BRANDI**

Sono stato informato che firmando il presente modulo di consenso informato non rinuncio a nessun diritto legale spettante. Mi sarà consegnata, per conservarla, una copia del presente modulo di consenso informato, completo di firma e data.

I dati saranno trattati nel pieno rispetto del Decreto Legislativo 30 Giugno 2003 n.196 relativo alla protezione dei dati personali.

\_\_\_\_\_  
Firma del paziente

\_\_\_\_\_  
Data della firma

\_\_\_\_\_  
Nome del paziente (a lettere maiuscole)

Io sottoscritto, medico responsabile, dichiaro di aver illustrato ai soggetti sopramenzionati tutti i dettagli rilevanti di questo programma di uso terapeutico.

\_\_\_\_\_  
Data della firma

\_\_\_\_\_  
Firma del medico responsabile

\_\_\_\_\_  
Data della firma

\_\_\_\_\_  
Nome del medico responsabile (a lettere maiuscole)

**NOTA BENE**

una copia del presente modulo, firmato e datato, allegato alle "Informazioni scritte per il Paziente" dovrà essere consegnata al Paziente stesso