

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	UPSTAZA (eladocagene exuparvovec) Deficit_AADC	
O	Campo obbligatorio		
INDICAZIONE AUTORIZZATA E RIMBORSATA SSN. Upstaza è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo			
I pazienti trattati con UPSTAZA devono ricevere il materiale educativo e la scheda di allerta per il paziente o il suo tutere legale (RCP, ALLEGATO II - paragrafo D - "Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio") Consultare https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-su-schede-allerta-farmaci			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età (aa)	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
O	Data di esordio della patologia	.././....	Controllo vs data di nascita
O	Data della diagnosi	.././....	
O	Età del paziente alla diagnosi		calcolo automatico= data diagnosi-data di nascita
E	La diagnosi di AADC è stata confermata dai risultati dei seguenti esami (da "International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders - iNTD)" - Wassenberg et al., 2017)	Presenza di metaboliti dei neurotrasmettitori nel liquido cerebrospinale: - Elevati Livelli di L-Dopa, 3-O-methyldopa (3-OMD) e 5-idrossitriptofano (5-HTP) - Bassi livelli di HVA (ac omovanillico), 5-HIAA(ac 5-idrossiindolacetico) e 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) - Normali livelli di pterina (including neopterin, dihydrobiopterin and tetrahydrobiopterin)	Selezionare almeno 2 opzioni di cui una "Test genetico", altrimenti blocca
		Ridotta attività dell'enzima AADC nel plasma	
		Test genetico: presenza di più varianti patogene eterozigoti o omozigoti nel gene DDC	
O	Sono stati effettuati, in aggiunta, altri test per la diagnosi di AADC?	Si	
		No	
O	Indicare gli altri test diagnostici eseguiti (da "International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders - iNTD)" - Wassenberg et al., 2017)	Misurazione dei livelli di Prolattina nel sangue	Se risposto si alla domanda precedente si apre questo campo
		Misurazione dei neurotrasmttitori e loro metaboliti nel sangue ((LDopa, 3-OMD, vanillic acid (VLA), HVA, vanillylmandelic acid (VMA), MHPG, norepinephrine, epinephrine, 5-HTP)	
		Misurazione del biomarcatore per la 3-O-metilidopa (3-OMD)	Selezione multipla
		Diagnosi per immagini ed elettroencefalografia	
		Atro	
O	Se risposto "Altro" Specificare "Altro" test diagnostico	Testo libero

O	Trascrivere i punteggi ottenuti attraverso la valutazione della motilità mediante scala PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)			
	PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)		Score	
O	Stationary	Full Head control (Item10)		
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 8 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 4 to 7 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item10		Risposta A
	Stationary	Sitting unassisted (Item14)		
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 60 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 30 to 59 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item14		Risposta B
	Locomotion	Standing with support (Item28)		
		Taking at least 4 alternating steps, either in place or in forward motion, with the	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Taking 2 to 3 alternating steps, either in place or in forward motion, with the evaluator's hands around the child's trunk	1	
		A numeric score of "0," "or unscored" equated to "fail," and therefore the subject	0	
		Punteggio Item28		Risposta C
	Locomotion	Walking with assistance (Item34)		
		Walking at least 8 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Walking at 4 to 7 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item34		Risposta D
		Punteggio totale PDMS-2		calcolo automatico Blocca se almeno una risposta tra A, B,C,D non ha valore uguale a zero

○	Segni e sintomi neurologici	Bradichinesia	
		Crisi epilettiche	
		Crisi oculogire	
		Disforia	
		Distonia	
		Disturbi del sonno	
		Instabilità temperatura corpore	
		Iperidrosi	
		Ipertonia	
		Ipocinesia	
		Ipotonia	
		Irritabilità	
		Ptosi palpebrale	
		Ritardo nello sviluppo	
	Tratti autistici		
	Altro		
○	Se risposto "Altro" Specificare "Altro" segno o sintomo neurologico	Testo libero
○	Segni e sintomi non-neurologici presenti all'eleggibilità	Bassa statura	Selezione multipla
		Congestione nasale	
		Diarrea	
		Difficoltà ad alimentarsi	
		Infezioni respiratorie/polmoniti	
		Ipoglicemia	
		Reflusso gastroesofageo	
		Scarso accrescimento ponderale	
		Nessun sintomo	
	Altro		
○	Se risposto "Altro" Specificare "Altro" segno o sintomo non-neurologico		Testo libero
○	Se selezionato "Difficoltà ad alimentarsi" compare il seguente campo: Paziente in grado di alimentarsi	Si, senza supporto	
		Necessità di supporto nutrizionale meccanico	
		Gastrostomia/PEG	
○	Valutazione della crescita ponderale come peso corporeo Z-score (SDS)		http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
			Inserire un numero intero o con una/due cifre decimali

O	Paziente in trattamento con altre terapie per il Deficit di AADC ?	Si	
		No	
O	Se risposto "Si" compare il seguente campo: Specificare le terapie in corso per il Deficit AADC	Acido Folico	Selezione multipla
		Apomorfina	
		Benzatropina	
		Benzodiazepine	
		Bromocriptine	
		Cabergoline	
		Fenelzina	
		L-DOPA con carbidopa	
		L-DOPA senza carbidopa	
		Melatonina	
		Ossimetazolina or xilometazolina	
		Pergolide	
		Piridossina/piridossal-5-fosfato (PLP, vitamina B6)	
		Pramipexolo	
		Ropinirolo	
		Rotigotine	
		Selegilina	
		Tranilcipromina	
Triesifenidile			
Triptofano			
Altro			
O	Specificare "Altro" Farmaco		Testo libero
E	Il medico dichiara di aver preso visione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Upstaza, in particolare il paragrafo 4.4 (Avvertenze e precauzioni d'impiego)?	Si	
		No	blocca

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)			
<p><u>Posologia</u> I pazienti riceveranno una dose totale di 1,8 × 1011 vg, somministrata sotto forma di quattro infusioni da 0,08 mL (0,45 × 1011 vg) (due per putamen). La posologia è la stessa per l'intera popolazione coperta dall'indicazione.(RCP, paragrafo 4.2)</p>			testo fisso
<p><u>Modo di somministrazione</u> <u>Intraputaminale</u> Upstaza è un flaconcino monouso somministrato per infusione intraputaminale bilaterale in due siti per putamen nel corso di un'unica sessione chirurgica. Vengono eseguite quattro infusioni separate di pari volume nel putamen anteriore destro, nel putamen posteriore destro, nel putamen anteriore sinistro e nel putamen posteriore sinistro. Per le istruzioni sulla preparazione della sala operatoria per l'infusione di Upstaza, vedere paragrafo 6.6. (RCP, paragrafo 4.2)</p>			
Si raccomanda di prendere visione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.			
1 sola RF			
O	Data richiesta farmaco	.././....	
O	Dose complessiva (vg)	1,8 × 10 ¹¹ vg (per un numero complessivo di 4 infusioni nel sito putaminale)	
E	Il medico dichiara di aver preso visione e verificato quanto riportato in RCP, paragrafo 4.2, riguardo la presenza di anticorpi anti-AAV2?	Si	
		No	Blocca Fumetto: "Non esistono dati di sicurezza o di efficacia per i pazienti i cui livelli pre-trattamento di anticorpi neutralizzanti anti-AAV2 erano > 1:20 (vedere paragrafo 4.4)" (RCP, paragrafo 4.2)
E	E' stata valutata la funzionalità renale ed epatica prima dell'infusione di eladocagene exuparvovec?	Si	
		No	blocca Fumetto: "La sicurezza e l'efficacia di eladocagene exuparvovec in pazienti con compromissione epatica e renale non sono state valutate" (RCP, paragrafo 4.2)
E	La funzionalità renale ed epatica risultano essere normali?	Si	
		No	blocca
4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)			
O	Data dispensazione farmaco	.././....	
AIC		Numero di confezioni	
O	AIC 050223015/E-1 flaconcino contenente 2,8 × 10 ¹¹ vg di eladocagene exuparvovec in 0,5 mL di soluzione	1	
5- Scheda Rivalutazione (RIV)			
La Rivalutazione deve essere inserita a circa 12, 24 e 36 mesi dalla somministrazione di eladocagene exuparvovec In caso di perdita al follow up o decesso compilare direttamente la scheda di Fine trattamento.			testo fisso
O	Data Rivalutazione	.././....	
O	Stato di malattia	migliorato	combobox
		stabile	
		peggiorato	

O	Trascrivere i punteggi ottenuti attraverso la valutazione della motilità mediante scala PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)			
	PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)		Score	
O	Stationary	Full Head control (Item10)		
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 8 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 4 to 7 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item10		
	Stationary	Sitting unassisted (Item14)		
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 60 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 30 to 59 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item14		
	Locomotion	Standing with support (Item28)		
		Taking at least 4 alternating steps, either in place or in forward motion, with the	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Taking 2 to 3 alternating steps, either in place or in forward motion, with the evaluator's hands around the child's trunk	1	
		A numeric score of "0," "or unscored" equated to "fail," and therefore the subject	0	
		Punteggio Item28		
	Locomotion	Walking with assistance (Item34)		
		Walking at least 8 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Walking at 4 to 7 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item34		
		Punteggio totale PDMS-2		
		Δ Punteggio totale PDMS-2		Calcolo automatico del valore Δ • RIV1 (a 12 mesi): fallimento se il valore Δ del punteggio PDMS-2 rispetto all'EDC è < 0 • RIV2 (a 24 mesi): fallimento se il valore Δ del punteggio PDMS-2 rispetto EDC è < 2 • RIV3 (a 36 mesi): fallimento se il valore Δ del punteggio PDMS-2 rispetto a RIV2 è <0

○	A giudizio del Clinico, il paziente ha raggiunto una nuova tappa motoria intesa come miglioramento rispetto alle condizioni precedenti il trattamento con Upstaza?	Si	
		No	
○	Segni e sintomi neurologici rilevati dopo la somministrazione di eladocagene exuparvovec	Bradicinesia	Selezione multipla
		Crisi epilettiche	
		Crisi oculogire	
		Disforia	
		Distonia	
		Disturbi del sonno	
		Instabilità temperatura corpore	
		Iperidrosi	
		Ipertonia	
		Ipocinesia	
		Ipotonia	
		Irritabilità	
		Ptosi palpebrale	
		Ritardo nello sviluppo	
	Tratti autistici		
	Altro		
○	Se risposto "Altro" compare il campo: Specificare "Altro" segno o sintomo neurologico		Testo libero
○	Segni e sintomi non-neurologici rilevati dopo la somministrazione di eladocagene exuparvovec	Bassa statura	Selezione multipla
		Congestione nasale	
		Diarrea	
		Difficoltà ad alimentarsi	
		Infezioni respiratorie/polmoniti	
		Ipoglicemia	
		Reflusso gastroesofageo	
		Scarso accrescimento ponderale	
		Nessun sintomo	
		Altro	
○	Specificare "Altro" segno o sintomo non-neurologico	Testo libero
○	Se selezionato "Difficoltà ad alimentarsi" compare il seguente campo: Paziente in grado di alimentarsi	Si, senza supporto	Combobox
		Si con supporto della Nutrizione parenterale	
		Si con supporto della Nutrizione enterale (sondino, PEJ, PEG)	
○	Valutazione della crescita ponderale come peso corporeo Z-score (SDS)		http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
			Inserire un numero intero o con una/due cifre decimali

O	Paziente in trattamento con altre terapie per il Deficit di AADC ?	Si	
		No	
O	Se risposto "Si" compare il seguente campo: Specificare le terapie per il Deficit AADC	Acido Folico	Selezione multipla
		Apomorfina	
		Benzatropina	
		Benzodiazepine	
		Bromocriptine	
		Cabergoline	
		Fenelzina	
		L-DOPA con carbidopa	
		L-DOPA senza carbidopa	
		Melatonina	
		Ossimetazolina or xilometazolina	
		Pergolide	
		Piridossina/piridossal-5-fosfato (PLP, vitamina B6)	
		Pramipexolo	
		Ropinirolo	
		Rotigotine	
		Selegilina	
		Tranilcipromina	
Triesifenidile			
Triptofano			
Altro			
O	Specificare "Altro" Farmaco		Testo libero
O	Paziente regolarmente monitorato per l'eventuale comparsa di reazioni avverse, come riportato al par. 4.2 e 4.4 del RCP?	Si	
		No	

6- Scheda Fine trattamento (FT)			
Essendo prevista un'unica somministrazione, la scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow-up a 48 mesi (-30 gg; +7 gg) dalla somministrazione di eladocagene exuparvovec La data di fine trattamento corrisponde alla data di ultima valutazione. La scheda può essere compilata prima dei 12 mesi in caso di decesso o perdita al follow-up.			testo fisso
O	Data di FT	.././....	
O	Causa di FT	Follow up regolare	
		Perso al follow up	
		Decesso	con fondo verde i campi che rientrano nella definizione di "fallimento" (in modalità OR) secondo le modalità riportate nella tabella sotto
	Se indicato decesso:		
O	Data del decesso	.././....	
O	Causa del decesso	Tossicità al medicinale	combobox
		Progressione di malattia	
		Altro	
	Se causa del decesso: tossicità , Specificare tossicità		testo libero
Specificare altra causa di decesso		testo libero	
La sezione sottostante si apre solo se causa FT è "Follow up regolare"			
O	Stato di malattia	migliorato	combobox
		stabile	
		peggiorato	

O	Trascrivere i punteggi ottenuti attraverso la valutazione della motilità mediante scala PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)			
	PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition)		Score	
O	Stationary	Full Head control (Item10)		
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 8 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting supported at his/her hips and holding his/her head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 4 to 7 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item10		
	Stationary	Sitting unassisted (Item14)		
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 60 seconds	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Sitting without support and maintain balance while in a sitting position for 30 to 59 seconds	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item14		
	Locomotion	Standing with support (Item28)		
		Taking at least 4 alternating steps, either in place or in forward motion, with the	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Taking 2 to 3 alternating steps, either in place or in forward motion, with the evaluator's hands around the child's trunk	1	
		A numeric score of "0," "or unscored" equated to "fail," and therefore the subject	0	
		Punteggio Item28		
	Locomotion	Walking with assistance (Item34)		
		Walking at least 8 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	2	per ogni item combobox con valori numerici interi da 0 a 2 (estremi compresi)
		Walking at 4 to 7 feet with alternating steps, with the examiner beside the patient and holding only one of the child's hands	1	
		A numeric score of "0" therefore the subject did not achieve the milestone	0	
		Punteggio Item34		
		Punteggio totale PDMS-2		calcolo automatico = somma degli items sopra
		Δ Punteggio totale PDMS-2		Calcolo automatico del valore Δ RIV4 (a 48 mesi): fallimento se il valore Δ del punteggio PDMS-2 rispetto a EDC < 4 *se al basale il punteggio era >= 5, il fallimento deve essere considerato se il punteggio è < 8

○	A giudizio del Clinico, il paziente ha raggiunto una nuova tappa motoria intesa come miglioramento rispetto alle condizioni precedenti il trattamento con Upstaza?	Si	
		No	
○	Segni e sintomi neurologici presenti dopo la somministrazione di eladocagene exuparvovec	Bradichinesia	Selezione multipla
		Crisi epilettiche	
		Crisi oculogire	
		Disforia	
		Distonia	
		Disturbi del sonno	
		Instabilità temperatura corpore	
		Iperidrosi	
		Ipertonia	
		Ipocinesia	
		Ipotonia	
		Irritabilità	
		Ptosi palpebrale	
		Ritardo nello sviluppo	
		Tratti autistici	
	Altro		
○	Se risposto "Altro" compare il campo: Specificare "Altro" segno o sintomo neurologico		Testo libero
○	Segni e sintomi non-neurologici presenti dopo la somministrazione di eladocagene exuparvovec	Bassa statura	Selezione multipla
		Congestione nasale	
		Diarrea	
		Infezioni respiratorie/polmoniti	
		Difficoltà ad alimentarsi	
		Scarso accrescimento ponderale	
		Ipoglicemia	
		Reflusso gastroesofageo	
		Nessun sintomo	
		Altro	
○	Specificare "Altro" segno o sintomo non-neurologico	Testo libero
○	Se selezionato "Difficoltà ad alimentarsi" compare il seguente campo: Paziente in grado di alimentarsi	Si, senza supporto	
		Si con supporto della Nutrizione parenterale	
		Si con supporto della Nutrizione enterale (sondino, PEJ, PEG)	
○	Valutazione della crescita ponderale come peso corporeo Z-score (SDS)		http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3
			Inserire un numero intero o con una/due cifre decimali

O	Paziente in trattamento con altre terapie per il Deficit di AADC ?	Si	
		No	
O	Se risposto "Si" compare il seguente campo: Specificare le terapie per il Deficit AADC	Acido Folico	Selezione multipla
		Apomorfina	
		Benzatropina	
		Benzodiazepine	
		Bromocriptine	
		Cabergoline	
		Fenelzina	
		L-DOPA con carbidopa	
		L-DOPA senza carbidopa	
		Melatonina	
		Ossimetazolina or xilometazolina	
		Pergolide	
		Piridossina/piridossal-5-fosfato (PLP, vitamina B6)	
		Pramipexolo	
		Ropinirolo	
		Rotigotine	
		Selegilina	
		Tranilcipromina	
		Triesifenidile	
		Triptofano	
Altro			
O	Paziente regolarmente monitorato per l'eventuale comparsa di reazioni avverse, come riportato al par. 4.2 e 4.4 del RCP?	Si	
		No	