

Defitelio® ▼ 80 mg/mL concentraat voor infuusoplossing
Verkorte receptinformatie

Lees de Samenvatting van productkenmerken alvorens dit geneesmiddel voor te schrijven.

Presentatie: Defitelio® 80 mg/mL concentraat voor infuusoplossing. Elke flacon van 2.5 mL bevat 200 mg defibrotide. Voor intraveneuze injectie. **Indicatie:** Defitelio® wordt geïndiceerd voor de behandeling van ernstige veno-occlusieve ziekte van de lever (VOD) bij hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Dosering en toediening: bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand. Defitelio® moet worden voorgeschreven en toegediend door medisch specialisten die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van complicaties van HSCT. De aanbevolen dosis is 6.25 mg/kg lichaamsgewicht om de 6 uur (25 mg/kg/dag), toegediend via een 2 uur durend intraveneus infuus. Defitelio® moet altijd worden verdund met een glucoseoplossing van 5% voor infusie of een natriumchlorideoplossing van 9 mg/mL (0.9%) voor infusie vóór gebruik. Defitelio® moet minstens 21 dagen worden toegediend en de toediening dient te worden voortgezet totdat de symptomen en tekenen van ernstige VOD zijn verdwenen. **Nier- en leverinsufficiëntie:** geen aanpassing van de dosering aanbevolen, maar patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de actieve stof of voor enige hulpstoffen. Concomitant gebruik van trombolytische therapie (bijv. t-PA). **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** het gebruik van geneesmiddelen die het risico op hemorragie verhogen binnen 24 uur na toediening van Defitelio® (en binnen 12 uur in het geval van ongefractioneerde heparine) wordt niet aanbevolen. Concomitant gebruik van systemische anticoagulantia (bijv. heparine, warfarine, directe trombineremmers en

directe factor XA-remmers), behalve voor routineonderhoud of het heropenen van de centraal veneuze lijn, vereist zorgvuldige controle. Geneesmiddelen die van invloed zijn op de aggregatie van bloedplaatjes (bijv. anti-ontstekingsmiddelen zonder steroïden) dienen met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend. Bij patiënten die een klinisch significante acute bloeding hebben of krijgen waarvoor een bloedtransfusie is vereist, wordt Defitelio® niet aanbevolen of moet het gebruik ervan worden gestaakt. Tijdelijke stopzetting van Defitelio® wordt aanbevolen bij patiënten die een operatie of invasieve ingreep ondergaan met een significant risico op een grote bloeding. Toediening van Defitelio® aan patiënten die hemodynamische instabiliteit hebben, gedefinieerd als het onvermogen om de gemiddelde slagaderlijke druk met eenmalige bloeddrukverhogende ondersteuning op peil te houden, wordt niet aanbevolen. Het gebruik van Defitelio® bij kinderen jonger dan een maand wordt niet aanbevolen. Bolustoediening van Defitelio® kan roodheid van het gezicht en een gevoel 'het heet te hebben' veroorzaken. **Bijwerkingen:** vaak voorkomend (>1/100 tot <1/10): coagulopathie, hersen-, long- en gastro-intestinale bloeding, epistaxis, hematurie, bloeding op de plek van de katheter, braken, hypotensie. Soms (>1/1000 tot <1/100): overgevoeligheid, anafylactische reactie, intracebraal hematoom, conjunctiva, bloeding in de mond en op de injectieplaats, hemothorax, hematemeses, melena, diarree, misselijkheid, ecchymose, petechiën, huiduitslag, pruritus, pyrexie. **Juridische categorie:** POM (product alleen op recept). **Vergunningsnummer voor het in de handel brengen:** EU/1/13/878. **Verpakkingsgrootte:** kartonnen doosjes met 10 flacons x 2.5 mL. Verdere informatie is verkrijgbaar bij Gentium SpA, Piazza XX Settembre 2, 22079 Villa Guardia (Co) Italië. Tel. +39 0315373200. **Datum van receptinformatie:** oktober 2013. Defitelio® is een geregistreerd handelsmerk.

Voor het aanvragen van medische informatie kunt u een e-mail sturen naar: cheringa@gentium.ch of telefonisch contact opnemen: +41 (0) 79 7886 6434.

Het rapporteren van vermoede bijwerkingen na het verlenen van een vergunning voor het geneesmiddel is belangrijk. Hierdoor kan de voordeel-/risicobalans van het geneesmiddel continu gecontroleerd worden. Zorgverleners wordt verzocht om alle vermoede bijwerkingen te rapporteren via hun nationale rapporteringssysteem. Bijwerkingen dienen ook gerapporteerd te worden aan Gentium. [E-mail: pharmacovigilance@gentium.it](mailto:pharmacovigilance@gentium.it)
Tel: +39 (0) 31 5373 200 Fax: +39 (0) 31 5373 241
Bijwerkingen dienen gerapporteerd te worden. Uitsluitend voor het Verenigd Koninkrijk kunnen formulieren voor het melden van bijwerkingen worden gevonden op www.yellowcard.gov.uk



***Lancering van Defitelio[®] ▼
(defibrotide) in de EU:
Informatie over een EBMT-register***

Vergunning om Defitelio[®] ▼ in de handel te brengen

Een vergunning is verleend voor het in de handel brengen van Defitelio[®] (defibrotide) voor de behandeling van ernstige veno-occlusieve ziekte van de lever (sVOD) bij volwassenen en kinderen (ouder dan 1 maand) na hematopoëtische stamceltransplantatie.

- ▶ De CHMP stelde de specifieke verplichting om een ziekteregister op te zetten om de uitkomst en veiligheid van Defitelio[®] op lange termijn te onderzoeken

Specifieke verplichting van Defitelio[®] ▼ (Bijlage II van de SPK)

- ▶ Voorafgaand aan de lancering zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) van het geneesmiddel een patiëntregister opzetten:
 - Multi-center, multinationala, prospectief ziekteobservatieregister
 - onderzoeken van de veiligheid, de gezondheidsresultaten en gebruikspatronen van Defitelio[®] op lange termijn
 - opnemen van patiënten die na HSCT met sVOD zijn gediagnosticeerd
 - inschrijven van patiënten die Defitelio[®], andere behandelingen of ondersteunende zorg hebben gekregen
 - informatie verzamelen m.b.t. specifieke geïdentificeerde veiligheidsresultaten

Achtergrond van het Defitelio[®] ▼-register

- ▶ Gentium SpA zal het ziekteregister samen met de European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) opzetten en beheren
- ▶ Het register zal functioneren onder de EBMT, die zal optreden als de voor gegevensbeheer en controle verantwoordelijke organisatie
- ▶ Dit register zal:
 - zich concentreren op geselecteerde deelnemende locaties (>100 transplantaties/jaar)
 - open zijn tot juni 2018
 - 300 patiënten werven die met Defitelio[®] ▼ worden behandeld en 300 patiënten die ondersteunende zorg ontvangen (controlegroep)
 - gegevens verzamelen over belangrijke ernstige bijwerkingen (SAE's); eindpunten gerelateerd aan klinische uitkomst; standaard nulmetinggegevens

Goedkeuring en lancering van het Defitelio[®] ▼-register

- ▶ Het HCP-materiaal waarin het bestaan van het register wordt gemeld en de manier om patiënten in het register op te nemen wordt beschreven zal door de nationale toezichthoudende instanties van de geselecteerde landen worden geëvalueerd en goedgekeurd
- ▶ De EBMT zal ook andere dan de geselecteerde locaties die gegevens wensen te leveren in overweging nemen
- ▶ ***Voor deelname van andere locaties kunnen aanvullende goedkeuringen op Europees en nationaal niveau vereist zijn***

Bekendheid van het Defitelio[®] ▼ -register

- ▶ De MAH heeft eveneens de verplichting om

“... ervoor te zorgen dat alle verleners van medische zorg die Defitelio[®] voorschrijven informatie ontvangen over het belang van het register en de wijze waarop patiënten erin opgenomen kunnen worden.”

- ▶ Om deze taak, die als risicominimalisatiemaatregel is ingesteld (volgens bijlage II van de SPK), uit te voeren zullen de volgende documenten worden verstrekt:
 - Berichten van de EBMT over het register zullen samen met het protocol/de synopsis aan alle transplantatiecentra worden verstuurd
 - Beschikbaar maken van informatie over het register op wetenschappelijke bijeenkomsten en conferenties
 - Alle artsen die patiënten in het register zullen opnemen, ontvangen een richtlijn voor het verzamelen van CRF's
 - Een richtlijn voor het rapporteren van SAE's aan alle artsen die patiënten in het register opnemen
 - Een diapresentatie voor MSL's om artsen te informeren over het bestaan van het register en over de wijze waarop patiënten erin opgenomen worden

Verzamelen van gegevens voor het Defitelio[®] ▼-register

▶ Specifiek voor deelnemende locaties:

- Registratieformulier; *centrum-/patiëntidentificatie*
- Gegevensverzamelformulier; *nulmeting/primaire ziektekenmerken; klinische eigenschappen VOD/MOF; en toediening van Defitelio[®]*
- Follow-upformulier op dag +100; 6 maanden en 12 maanden post-SCT
 - ▶ Overlevingsstatus; in geval van overlijden, primaire doodsoorzaak
 - ▶ Klinische VOD-respons
 - ▶ Optreden van andere complicaties na transplantatie (bijv. GvHD)
- Registratie van SAE's (met focus op belangrijke SAE's)
 - ▶ Alle ernstige bijwerkingen (SAE's) moeten bij alle patiënten worden gemeld
 - ▶ SAE's worden gemeld ongeacht of patiënt al dan wel of niet Defitelio[®] gebruikt en ongeacht de oorzaak
 - ▶ Alle SAE's moeten binnen 24 uur aan Gentium PV worden gemeld

Verdere informatie

Neem voor meer informatie over het register via e-mail contact op met Emmanuelle Polge, EBMT Operations Manager:

Emmanuelle.polge@upmc.fr

of

DFVOD-2013-03-REG@gentium.it

of

info@gentium.it

Registry eForm Data Entry Guidelines

(The Netherlands Version 3.0 – 07 July 2014)

PASS Protocol DF VOD-2013-03-REG

(Version 1.2 – 28Feb2014)

A multi-centre, multinational, prospective observational registry to collect safety and outcome data in patients diagnosed with severe hepatic VOD following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and treated with Defitelio[®] or supportive care (control group)





Table of Contents

Means to Enter Patients into Registry.....	3
e-Form Completion Instructions.....	4
Registration Form.....	4
Follow-up Form: 100 Days post-HSCT.....	11
Follow-up Form: 6-Months / 12 Months post-HSCT.....	18

MEANS TO ENTER PATIENTS INTO THE REGISTRY

The registration form to enter patients into the Registry can be accessed via the EBMT website at www.EBMT.org

You should enter the following patients into the Registry:

1. Any patient in which you have made a diagnosis of severe VOD post-HSCT
 - *Note: It is important that you include also patients not treated with Defitelio[®] (for example patients in which Defitelio[®] is not used due to the presence of contraindications or patients considered unsuitable as a result of the special warnings and precautions listed in the Defitelio[®] SmPC)*
 - *Note: All consecutive patients with a diagnosis of severe VOD should be entered into the Registry*

2. Any patient receiving treatment with Defitelio[®] for any other condition
 - *Note: If in your clinical practice you treat conditions other than severe VOD with Defitelio[®] you should also enter these patients in the Registry*

CONTACTS

If you have any questions on this Registry, regarding the means to enter patients into it or questions around Defitelio[®], please contact:

- **INFO ON REGISTRY:**

DFVOD-2013-03-REG@GENTIUM.IT
emmanuelle.polge@upmc.fr

- **INFO ON DEFITELIO[®]:**

medical-enquiries@gentium.it

e-Form Completion Instructions

REGISTRATION FORM

Please complete the “**Centre Identification**” section

Defitelio® – European Disease Registry Program (DF VOD-2013-03-REG)	
REGISTRATION FORM	
<u>CENTRE IDENTIFICATION</u>	<u>PATIENT DATA</u>
EBMT code _____ Centre _____ Patient _____	Date of this report: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
Hospital: _____ Unit: _____	Informed consent obtained at latest at the moment of registration: <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO → If no, Data collection cannot proceed
Contact person: _____	Hospital Unique Patient Number or Code: _____
Phone: _____ Fax: _____	Initials: ____//____ (first name(s)/family name(s))*
e-mail: _____	Date of birth: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
	Male <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Female <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Weight (kg): _____
	<small>*To be completed only if the local regulations allow to collect the patient's initials</small>

- **EBMT Code:**
 - Centre: Please record the EBMT assigned code (CIC) for your centre. If a previous transplant has been performed in another Center, the CIC number will be the one of the 1st Center.
 - Patient: Please record the patient number of the EBMT registry, if known. Otherwise leave it blank.
- **Hospital:** Please record the name in full of your hospital, by including also the city and country. Ensure that you always use the same name in the future.
- **Unit:** Please record the name of your Unit (i.e. Paediatric Haematology, Haematology, Oncology, etc.). Entering this information is particularly important if your centre has more than one unit reporting independently to the EBMT.
- **Contact Person:** Please record first and last name of the person who will be responsible for updating or correcting the data and who can be contacted, if any discrepancies need to be clarified.
- **Phone:** Please record the international dialing code followed by the phone number at which the contact person (defined above) is most readily available.
- **Fax:** Please record the international dialing code followed by the fax number at which the contact person (defined above) is most readily available.
- **E-mail:** Please record the e-mail address of the contact person (defined above).

Please complete the “**Patient Data**” section:

Defitelio® – European Disease Registry Program (DF VOD-2013-03-REG) REGISTRATION FORM	
<u>CENTRE IDENTIFICATION</u>	<u>PATIENT DATA</u>
EBMT code: _____ Centre: _____ Patient: _____	Date of this report: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
Hospital: _____ Unit: _____	Informed consent obtained at latest at the moment of registration: <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO → If no, Data collection cannot proceed
Contact person: _____	Hospital Unique Patient Number or Code: _____
Phone: _____ Fax: _____	Initials: ____//____ (first name(s)/family name(s))*
e-mail: _____	Date of birth: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
	Male <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Female <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Weight (kg): _____
	*To be completed only if the local regulations allow to collect the patient's initials

- **Date of this report:** This is the date when the data of a single patient were collated or put together and entered in the eForm.
- **Informed Consent Obtained at latest at the moment of registration:** Please complete this section and be aware that if the patient didn't sign the informed consent form, his/her personal data cannot be collected in the e-Form.
- **Hospital Unique Patient Number or Code:** Please record here the number/code used by your transplant centre to uniquely identify this patient. This item is compulsory. It must be unique, by itself should suffice to identify the patient and should not be liable to change.
- **Initials:** If at your site/country your local laws or regulations don't allow to report this information, please leave this field blank.
- **Date of Birth:** Please record the patient's date of birth. If you do not know the exact date, apply the following: If you know the month and year but not the day, use "01" as day; If you do not know the month, use "01" (January) as month.
- **Male / Female:** Please indicate the gender of the patient.
- **Weight (Kg):** Please record the patient's body weight in Kg, defined as weight collected on the date of admission to the HSCT unit.

Please complete the **“Primary Disease”** section:

PRIMARY DISEASE	HSCT
Date of initial diagnosis: ___/___/___ (yyyy/mm/dd)	Chronological number of HSCT for this patient _____
PRIMARY DISEASE DIAGNOSIS:.....	If >1, date of last HSCT before this one ___/___/___ (yyyy/mm/dd)
DIAGNOSIS OF VOD	type of last HSCT before this one
Diagnosis of VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Date of VOD Diagnosis ___/___/___ (yyyy/mm/dd)	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	N/A <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Date of current HSCT: ___/___/___ (yyyy/mm/dd)
	Type of HSCT:
	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Preparative (conditioning) regimen given?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Was conditioning myeloablative?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

- **Date of initial diagnosis:** Please record the date of diagnosis of the disease for which the patient is being transplanted..
- **Primary Disease Diagnosis:** Please indicate the diagnosis of the disease for which the patient is being transplanted.

Please complete the **“HSCT”** section:

PRIMARY DISEASE	HSCT
Date of initial diagnosis: ___/___/___ (yyyy/mm/dd)	Chronological number of HSCT for this patient _____
PRIMARY DISEASE DIAGNOSIS:.....	If >1, date of last HSCT before this one ___/___/___ (yyyy/mm/dd)
DIAGNOSIS OF VOD	type of last HSCT before this one
Diagnosis of VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Date of VOD Diagnosis ___/___/___ (yyyy/mm/dd)	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	N/A <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Date of current HSCT: ___/___/___ (yyyy/mm/dd)
	Type of HSCT:
	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Preparative (conditioning) regimen given?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Was conditioning myeloablative?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

- **Chronological number of HSCT for this patient:** Please record the number of transplants that the patient had, **including** the current one. If the patient didn't undergo to any previous transplant, **and this is the first one, please record “1”**.
 - **If > 1, date of last HSCT before this one:** Please record the date when the stem cell infusion for the previous most recent transplant occurred.
 - **Type of last HSCT before this one:** Please check if the patient underwent to autologous or allogeneic transplant. If the patient had more than one previous transplant, please refer to the previous most recent one. If the information is not available, please select “N/A”.

- **Date of current HSCT:** Please record the date when the stem cell infusion occurred for the current HSCT.
 - **Type of HSCT:** Please check if the patient underwent to autologous or allogeneic transplan for the current HSCT.
Autologous: if the patient received his/her own stem cells back.
Allogeneic: if the patient received stem cells from a different donor.
 - **Preparative (conditioning) regimen given?** Please check Yes or No. This question is referring to the current HSCT.
 - **Was conditioning myeloablative?**
Please note that the myeloablative regimen is only applicable for the allo-HSCT. This question is referring to the current HSCT.

Please complete the section “Diagnosis of VOD”:

<u>PRIMARY DISEASE</u>	<u>HSCT</u>
Date of initial diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	Chronological number of HSCT for this patient _____
PRIMARY DISEASE DIAGNOSIS:	If >1, date of last HSCT before this one ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
<u>DIAGNOSIS OF VOD</u>	type of last HSCT before this one
Diagnosis of VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Date of VOD Diagnosis ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	N/A <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Date of current HSCT: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
	Type of HSCT:
	Autologous <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Allogeneic <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Preparative (conditioning) regimen given?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Was conditioning myeloablative?
	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

Please select if the patient suffered from VOD. If “Yes” is selected, please record the VOD diagnosis date.

Please select if the patient suffered from severe VOD (sVOD). Please note that the sVOD diagnosis is established by the physician’s judgment, according to current clinical practice.

Please complete the “VOD diagnostic Criteria” section:

<u>VOD DIAGNOSTIC CRITERIA</u>	<u>MULTIORGAN FAILURE</u>
Bilirubin ≥2 mg/dl <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Weight gain >5% <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	If Yes:
Ascites <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Renal <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Hepatomegaly <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	→If, yes: Dialysis <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Liver histology <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Respiratory <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
RUQ pain <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	→If yes: Assisted Ventilation <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Other <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Cerebral <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
(Specify): _____	

Please check all the applicable criteria reported in the eForm:

- **Bilirubin 2 mg/dL**
- **Weight gain > 5%:** Versus the weight collected on the date of admission to the HSCT unit. (Please see the patient data section).
- **Ascites:** Detected at physical or radiological exam.
- **Hepatomegaly:** Detected at physical or radiological exam.
- **Liver histology:** If liver biopsy is performed.
- **RUQ (Right Upper Quadrant) Pain:** Detected during the physical examination.
- **Other:** If “Yes” is selected, please also specify which is the criteria

Please complete the “Multi-organ Failure” section:

<u>VOD DIAGNOSTIC CRITERIA</u>			<u>MULTIORGAN FAILURE</u>		
Bilirubin ≥ 2 mg/dl	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
Weight gain >5%	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	If Yes:		
Ascites	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Renal	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
Hepatomegaly	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	→If, yes: Dialysis <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
Liver histology	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Respiratory	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
RUQ pain	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	→If yes: Assisted Ventilation <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
Other	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Cerebral	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
<i>(Specify):</i> _____					

Please record if the patient was suffering also from MOF (respiratory, renal or cerebral).

If the above check-box “Yes” is selected, please complete the MOF criteria:

- **Renal:** If “Yes” is checked, please also specify if the patient is dialysis dependent (dialysis may be intermittent or continuous (CVVH)).
- **Respiratory:** Please check “Yes” only if the respiratory dysfunction is attributable to other causes than infectious. If “Yes” is checked, please also specify if the patient is ventilator dependent.
- **Cerebral:** Please record if the patient is suffering from any cerebral deficiencies due to VOD.

Please complete the “Treatment for VOD” section:

<u>TREATMENT FOR VOD</u>	<u>REASON for DEFITELIO® ADMINISTRATION</u>
Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Treatment of severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Supportive care only <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Other than severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Alternative sVOD treatment <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<i>Specify:</i> _____
<i>Specify:</i> _____	<u>DEFITELIO® IV ADMINISTRATION FOR VOD</u>
	Start Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
	Daily dose (mg/kg/day) _____
	Record last date of infusion at follow-up

Please specify the type of treatment used for VOD:

- **Defitelio®**
- **Supportive care only**
- **Alternative VOD treatment only:**
If “Yes” is selected, specify: name of the drug, dose, route, treatment duration.

Please complete the section “**Reason for Defitelio® Administration**”, for all the patients receiving Defitelio® at your centre, independently from the reason for treatment.

<p style="text-align: center;"><u>TREATMENT FOR VOD</u></p> <p>Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Supportive care only <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Alternative sVOD treatment <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p><i>Specify</i> _____</p>	<p style="text-align: center;"><u>REASON for DEFITELIO® ADMINISTRATION</u></p> <p>Treatment of severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Other than severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p><i>Specify</i> _____</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><u>DEFITELIO® IV ADMINISTRATION FOR VOD</u></p> <p>Start Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)</p> <p>Daily dose (mg/kg/day) _____</p> <p>Record last date of infusion at follow-up</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Treatment of severe VOD:** Please indicate if Defitelio® was administered to treat sVOD.
- **Other than severe VOD (specify):** Please indicate if Defitelio® was administered to treat any other disease than sVOD; If “Yes” is selected, please also specify the reason for administering Defitelio®.

Please complete the “**Defitelio® IV Administration**” section:

<p style="text-align: center;"><u>TREATMENT FOR VOD</u></p> <p>Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Supportive care only <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Alternative sVOD treatment <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p><i>Specify</i> _____</p>	<p style="text-align: center;"><u>REASON for DEFITELIO® ADMINISTRATION</u></p> <p>Treatment of severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>Other than severe VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p><i>Specify</i> _____</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><u>DEFITELIO® IV ADMINISTRATION</u></p> <p>Start Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)</p> <p>Daily dose (mg/kg/day) _____</p> <p>Record last date of infusion at follow-up</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Start Date:** Please record the date of Defitelio® first IV infusion.
- **Daily Dose (mg/Kg/day):** Please record the treatment daily dose of Defitelio® in mg/Kg/day. Please note that the approved dose for treatment of severe VOD is 25 mg/Kg/day.

Please remember to record Defibrotide treatment end date in the Follow-up forms

FOLLOW-UP FORM: 100 DAYS POST-HSCT

Please complete the section “Patient Status at Last Contact”:

Defitelio® – European Disease Registry Program (DF VOD-2013-03-REG)			
FOLLOW-UP 100 DAYS POST-HSCT			
PATIENT STATUS AT LAST CONTACT			
Relapse <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Date of relapse _____	DLI <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	If yes, date of 1 st DLI (Donor Lymphocyte Infusion) _____
Survival Status	Alive <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Dead <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Date of contact or Date of death: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)			
Main cause of Death (check only one main cause)			
Relapse or progression/persistent disease	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
HSCT related cause (check as many as appropriate)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
GvHD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Cardiac toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Rejection/poor graft function <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Infection <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Pulmonary Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Renal Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Other: _____		
Unknown <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Specify: _____		
Other <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO			
	Specify: _____		

- **Relapse:** Please record if the patient had a relapse of the underlying disease. If “Yes” is selected, please also record the relapse date.
- **DLI (Donor lymphocyte infusion):** Please record the date when the first DLI was performed
- **Survival Status:** Please provide the most recent information you have.
- **Date of last contact or Date of Death:** If the patient at last contact by Day 100 is alive, please record the date when the last patient contact happened; If the patient died before Day100, please record the date of death.
- **Main cause of death (check only one main cause):** If the patient status at Day100 was “Dead”, please tick only one major cause of death. If the death is HSCT related, check as many causes as are considered to have been contributory to the outcome

Please complete the section “Defitelio Administration”:

DEFITELIO® ADMINISTRATION	ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs) ?
Last Infusion Date ____/____/____ (yyyy/mmdd)	<input type="checkbox"/> YES
Not Applicable (treatment ongoing) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO
Defitelio® Withdrawal <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
If yes:	IF YES complete in details the GENTIUM SAE FORM and SEND A FAX OR A SCANNED COPY TO:
Temporarily <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If Yes: No. days of withdrawal: ____	SAFETY DEPT GENTIUM Spa, VILLA GUARDIA, ITALY
Permanently <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If Yes: Stop date: ____/____/____ (yyyy/mmdd)	FAX : +39 031 5373241
Reason for withdrawing or stopping treatment:	DEVOD-2013-03-REG@gentium.it
VOD resolution <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
No improvement <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Death <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Hospital discharge <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Unfavorable reaction to Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Specify: _____	

Please complete this section **ONLY IF** the patient was treated with Defitelio®.

- **Last Infusion Date:** If Defitelio® treatment has been completed within Day 100, please record the date of the last infusion.
- **Not Applicable: (treatment ongoing):** Please select this box if Defitelio® treatment is still ongoing at Day 100 time point.
- **Defitelio® Withdrawal:** Please indicate if Defitelio® treatment has been withdrawn. If “Yes” is selected, please select if it has been only temporarily or permanently withdrawn, by indicating also the total number of days of treatment off. If the drug has been withdrawn or stopped, please check “Yes” for only one reason (if more than one reason is existing, please check only the main one) for withdrawing or stopping the treatment.

Please complete the section “ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs)”:

DEFITELIO® ADMINISTRATION	ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs)?
Last Infusion Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> YES
Not Applicable (treatment ongoing) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO
Defitelio® Withdrawal <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	if YES complete in details the GENTIUM SAE FORM and SEND A FAX OR A SCANNED COPY TO: SAFETY DEPT GENTIUM Spa, VILLA GUARDIA, ITALY FAX : +39 031 5373241 DFVOD-2013-03-REG@gentium.it
<u>If yes:</u>	
Temporarily <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <u>If Yes: No. days of withdrawal: ____</u>	
Permanently <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <u>If Yes: Stop date: __/__/____ (yyyy/mm/dd)</u>	
Reason for withdrawing or stopping treatment:	
VOD resolution <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
No improvement <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Death <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Hospital discharge <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Untoward reaction to Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
<i>Specify:</i> _____	

Please check the applicable:

- **Yes:** Please tick “Yes” if, within Day 100, the patient experienced one or more serious adverse events, irrespective to the relationship with Defitelio. If “Yes” is selected, please be sure that a SAE form has been submitted to Gentium by e-mail (DFVOD-2013-03-REG@GENTIUM.IT) or fax (+39 031 5373241) within 24 hours from the event’s knowledge.

Please note that the SAEs need to be reported also for patients treated with supportive or alternative care and not only for patients treated with Defitelio®.

- **No:** Please tick “No” if, within Day 100, the patient did not experience any serious adverse event.

Please complete the **“Acute Graft-versus-HOST-DISEASE”** section:

ACUTE GRAFT-versus-HOST-DISEASE

YES NO →

If Yes, Date of diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)

Maximum grade of acute GvHD:

I II III IV

Please complete this section ONLY IF the patient underwent to allogeneic HSCT:

- Please tick if the patient suffered from acute GvHD or not.
- **Acute GvHD date of diagnosis:** If “Yes” is selected, please add the diagnosis date.
- **Maximum grade of acute GvHD:** The maximum grade for acute graft versus host disease (aGvHD) is defined according to the stage presented by the skin, liver and gut.

grade 1: Skin stage 1 or 2	AND	Liver stage 0	AND	Gut stage 0
grade 2: Skin stage 3	OR	Liver stage 1	OR	Gut stage 1
grade 3:		Liver stage 2 or 3	OR	Gut stage 2, 3 or 4
grade 4: Skin stage 4	OR	Liver stage 4		

ORGAN	STAGE	DESCRIPTION
Skin	1	Skin rash < 25% body surface
	2	Skin rash 25-50% body surface
	3	Skin rash >50% body surface
	4	erythroderma
Liver	1	Bilirubin 34-50 micromol/L
	2	Bilirubin 51-102 micromol/L
	3	Bilirubin 103-255 micromol/L
	4	Bilirubin > 255 micromol/L
Gut	1	Diarrhoea volume 501 - 1000 ml/day
	2	Diarrhoea volume 1001 - 1500 ml/day
	3	Diarrhoea volume 1501 - 2000 ml/day
	4	Severe pain with or w/o ileus

(Przepiorka et al, Bone Marrow Transplantation 1995;15; 825-828)

Please complete the section **“Clinical Response”**:

<u>CLINICAL RESPONSE</u>	<u>ACUTE GRAFT-versus-HOST-DISEASE</u>
VOD RESOLUTION <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO response Date: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO →
Did MOF developed after patient registration? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	If Yes, Date of diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
<input type="checkbox"/> MOF RESOLUTION <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO response	Maximum grade of acute GvHD:
<input type="checkbox"/> Renal Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
<input type="checkbox"/> Respiratory Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	
<input type="checkbox"/> Cerebral Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	

Please check the applicable:

- **VOD Resolution:** “Yes” should be checked if the patient suffered from VOD at the registration and resolved within Day 100 follow-up; If the patient had a VOD response within Day 100, please also record the date when VOD resolved.
“No” should be checked if the patient suffered from VOD at the registration, but his/her VOD didn’t resolved within Day 100 follow-up.
 - **Did the MOF developed after patient’s registration?** “Yes” should be ONLY checked if the patient didn’t suffer from MOF at the registration, but he/she developed MOF between the registration and Day 100 follow-up;
“No” should be checked in all other cases.
 - **MOF resolution:** “Yes” should be checked if the patient suffered from MOF at the registration, or at any time between the registration and Day 100 follow-up and resolved within Day 100;
In this case, please specify the date when the MOF dysfunctions resolved:
 - Renal: If this box is selected, please add also the renal dysfunction resolution date
 - Respiratory: If this box is selected, please add also the respiratory dysfunction resolution date
 - Cerebral: If this box is selected, please add also the cerebral dysfunction resolution date
- “No” should be checked if the patient suffered from MOF at the registration, or at any time between the registration and Day 100 follow-up, but his/her MOF didn’t resolved within Day 100;
If the patient didn’t have MOF at any time, please leave this section blank.

Please complete the section “Serious Adverse Event of Interest”:

SERIOUS ADVERSE EVENTS OF INTEREST		
Bleeding	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Hypotension	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Coagulopathy	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Allergic/Hypersensitivity reactions	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Injection site reaction	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Infection	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Thromboembolic events	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
If any Yes, please complete in details the GENTIUM SAE FORM and submit to Safety Department at Gentium <i>*if several episodes please indicate each date</i>		
PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form.</small>	LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> _____

Please indicate if one or more **SERIOUS** adverse events of interest occurred within 100 days follow-up. **Please note that the SAEs need to be reported also for patients treated with supportive or alternative care and not only for patients treated with Defitelio®.**

If “Yes” is selected, please also record the onset date; if more than one episode of the same type happened, please indicate each one in the eForm:

- **Bleeding:** If “Yes” is selected, please also specify the localization
- **Hypotension**
- **Coagulopathy**
- **Allergic/Hypersensitivity reactions**

- **Injection site reaction** (only if serious)
 - **Infection:** If “Yes” is selected, please also specify the localization and the type of infection
 - **Thromboembolic events**
- If any “Yes” is selected, please be sure that a SAE form has been submitted to Gentium by e-mail (DFVOD-2013-03-REG@GENTIUM.IT) or fax (+39 031 5373241) within 24 hours from the event’s knowledge.
For serious adverse event seriousness criteria and for SAE form completion guideline, please refer to the most current version of DFVOD-2013-03-REG SAE completion guideline.

Please complete the “Pregnancy” and “Lactation” Sections (only for female patients):

<p>PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form</small></p>	<p>LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p>	<p>CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> -----</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Please check if the patient was pregnant or not at Day 100; if “Yes” is selected, please complete the pregnancy form.
- Please check if the patient was lactating or not at Day 100; if “Yes” is selected, please complete the pregnancy form.

Please complete the “Concomitant Medication” Section:

SERIOUS ADVERSE EVENTS OF INTEREST		
Bleeding	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____	
Hypotension	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *.....	
Coagulopathy	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *.....	
Allergic/Hypersensitivity reactions	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *.....	
Injection site reaction	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *.....	
Infection	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____	
Thromboembolic events	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Dates *.....	
<small>If any Yes, please complete in details the GENTIUM SAE FORM and submit to Safety Department at Gentium *if several episodes please indicate each date</small>		
<p>PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form</small></p>	<p>LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p>	<p>CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> -----</p>

Please record here all the **relevant** Concomitant Medications that the patient is taking while VOD is under treatment (including supportive care).
 Among relevant Concomitant Medications, please make sure to record thrombolytic therapy, anticoagulant therapy (including direct thrombin and Xa inhibitors), corticosteroids.
 Please record the drug name, the dose, the treatment duration and the indication.

FOLLOW-UP FORM:
6-MONTHS / 12 MONTHS POST-HSCT

Please tick the appropriate follow-up time point (6 or 12 months post-HSCT):

Defitelio® – European Disease Registry Program (DF VOD-2013-03-REG)
FOLLOW-UP 6-MONTHS/12 MONTHS POST HSCT

6 months 12 months

PATIENT STATUS AT LAST CONTACT

Relapse YES NO Date of relapse _____ DLI YES NO, If yes, date of 1st DLI (Donor Lymphocyte Infusion) _____

Survival Status Alive YES NO Dead YES NO

Date of contact or Date of death: _____ / _____ / _____ (yyyy/mm/dd)

Main cause of Death (*check only one main cause*)

Relapse or progression/persistent disease	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HSCT related cause (<i>check as many as appropriate</i>)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
GvHD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Cardiac toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Infection <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Pulmonary Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Renal Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Other <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

Specify _____

Unknown YES NO

Other YES NO

Specify _____

Please complete the section “Patient Status at Last Contact”:

Defitelio® – European Disease Registry Program (DF VOD-2013-03-REG)
FOLLOW-UP 6-MONTHS/12 MONTHS POST HSCT

6 months 12 months

PATIENT STATUS AT LAST CONTACT

Relapse YES NO Date of relapse _____ DLI YES NO, If yes, date of 1st DLI (Donor Lymphocyte Infusion) _____

Survival Status Alive YES NO Dead YES NO

Date of contact or Date of death: _____ / _____ / _____ (yyyy/mm/dd)

Main cause of Death (*check only one main cause*)

Relapse or progression/persistent disease	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HSCT related cause (<i>check as many as appropriate</i>)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
GvHD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Cardiac toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Infection <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Pulmonary Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
VOD <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Renal Toxicity <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Other <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Rejection/poor graft function <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

Specify _____

Unknown YES NO

Other YES NO

Specify _____

- **Relapse:** Please record if the patient had a relapse of the underlying disease. If “Yes” is selected, please also record the relapse date.
- **DLI (Donor lymphocyte infusion):** Please record the date when the first DLI was performed
- **Survival Status:** Please provide the most recent information you have.

- **Date of last contact or Date of Death:** If the patient at last contact by 6 or 12 months is alive, please record the date when the last patient contact happened; If the patient died before 6 or 12 months follow-up, please record the date of death.
- **Main cause of death (check only one main cause):** If the patient status at 6 or 12 months was "Dead", please tick only one major cause of death. If the death is HSCT related, check as many causes as are considered to have been contributory to the outcome.

Please complete the section "Defitelio® Administration":

<u>DEFITELIO® ADMINISTRATION</u>	<u>ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs) ?</u>
Last Infusion Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> YES
Not Applicable (treatment ongoing) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO
Defitelio® Withdrawal <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	If YES complete in details the GENTIUM SAE FORM and SEND A FAX OR A SCANNED COPY TO:
If yes:	SAFETY DEPT GENTIUM Spa, VILLA GUARDIA, ITALY
Temporarily <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If Yes: No. days of withdrawal: ____	FAX : +39 031 5373241
Permanently <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If Yes: Stop date: __/__/____ (yyyy/mm/dd)	DEVOD-2013-03-REG@gentium.it
Reason for withdrawing or stopping treatment:	
VOD resolution <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
No improvement <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Death <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Hospital discharge <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Unfavorable reaction to Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
<i>Specify</i> _____	

Please complete this section **ONLY IF** the patient was treated with Defitelio® and the treatment continued after Day 100 post HCST, otherwise, please leave it blank.

- **Last Infusion Date:** If Defitelio® treatment has been completed within 6 or 12 months, please record the date of the last infusion.
- **Not Applicable: (treatment ongoing):** Please select this box if Defitelio® treatment is still ongoing.
- **Defitelio® Withdrawal:** Please indicate if Defitelio® treatment has been withdrawn. If "Yes" is selected, please select if it has been only temporarily or permanently withdrawn, by indicating also the total number of days of treatment off. If the drug has been withdrawn or stopped, please check "Yes" for only one reason (if more than one reason is existing, please check only the main one) for withdrawing or stopping the treatment.

Please complete the section **“ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs)”**:

<u>DEFITELIO® ADMINISTRATION</u>	<u>ANY SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs)?</u>
Last Infusion Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> YES
Not Applicable (treatment ongoing) <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO
Defitelio® Withdrawal <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	if YES complete in details the GENTIUM SAE FORM and SEND A FAX OR A SCANNED COPY TO: SAFETY DEPT GENTIUM Spa, VILLA GUARDIA, ITALY FAX : +39 031 5373241 DFVOD-2013-03-REG@gentium.it
<u>If yes:</u>	
Temporarily <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <u>If Yes: No. days of withdrawal: ____</u>	
Permanently <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <u>If Yes: Stop date: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)</u>	
Reason for withdrawing or stopping treatment:	
VOD resolution <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
No improvement <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Death <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Hospital discharge <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Untoward reaction to Defitelio® <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
<i>Specify</i> _____	

Please check the applicable:

- **Yes:** Please tick “Yes” if, within 6 (or 12 months for the last follow-up), the patient experienced one or more serious adverse events, irrespective to the relationship with Defitelio®. If “Yes” is selected, please be sure that a SAE form has been submitted to Gentium by e-mail (DFVOD-2013-03-REG@GENTIUM.IT) or fax (+39 031 5373241) within 24 hours from the event’s knowledge.

Please note that the SAEs need to be reported also for patients treated with supportive or alternative care and not only for patients treated with Defitelio®.

- **No:** Please tick “No” if, within 6 (or 12 months for the last follow-up), the patient did not experience any serious adverse event.

Please complete the **“Acute Graft-versus-HOST-DISEASE”** section:

<u>ACUTE GRAFT-versus-HOST-DISEASE</u>
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO →
<u>If Yes, Date of diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)</u>
<u>Maximum grade of acute GvHD:</u>
<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV

Please complete this section ONLY IF the patient underwent to allogeneic HSCT:

- Please tick if the patient suffered from acute GvHD between Day 100 and 6 or 12 months.
- **Acute GvHD date of diagnosis:** If “Yes” is selected, please add the diagnosis date.
- **Maximum grade of acute GvHD:** The maximum grade for acute graft versus host disease (aGvHD) is defined according to the stage presented by the skin, liver and gut.

grade 1: Skin stage 1 or 2	AND	Liver stage 0	AND	Gut stage 0
grade 2: Skin stage 3	OR	Liver stage 1	OR	Gut stage 1
grade 3:		Liver stage 2 or 3	OR	Gut stage 2, 3 or 4
grade 4: Skin stage 4	OR	Liver stage 4		

ORGAN		STAGE
Skin	1	Skin rash < 25% body surface
	2	Skin rash 25-50% body surface
	3	Skin rash >50% body surface
	4	erythroderma
Liver	1	Bilirubin 34-50 micromol/L
	2	Bilirubin 51-102 micromol/L
	3	Bilirubin 103-255 micromol/L
	4	Bilirubin > 255 micromol/L
Gut	1	Diarrhoea volume 501 - 1000 ml/day
	2	Diarrhoea volume 1001 - 1500 ml/day
	3	Diarrhoea volume 1501 - 2000 ml/day
	4	Severe pain with or w/o ileus

(Przepiorka et al, Bone Marrow Transplantation 1995;15; 825-828)

Please complete the “**Chronic Graft-versus-HOST-DISEASE**” section:

CHRONIC GRAFT-versus-HOST-DISEASE

YES NO

If Yes: Date of diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)

Organ(s) involved: _____

Please complete this section ONLY IF the patient underwent to allogeneic HSCT:

- Please tick if the patient suffered from chronic GvHD..
- **Date of GvHD of diagnosis:** If “Yes” is selected, please add the diagnosis date.
- **Organ(s) involved:** Please list all the organs involved by the chronic GvHD.

Please complete the section “**Clinical Response**”:

<u>CLINICAL RESPONSE</u>	<u>CHRONIC GRAFT-versus-HOST-DISEASE</u>
VOD RESOLUTION <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO response Date: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO If Yes: Date of diagnosis: ____/____/____ (yyyy/mm/dd)
Did MOF developed after patient's last follow-up? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Organ(s) involved: _____
MOF RESOLUTION <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO response Renal Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd) Respiratory Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd) Cerebral Date ____/____/____ (yyyy/mm/dd)	

Please check the applicable:

- **VOD Resolution:** "Yes" should be checked if the patient suffered from VOD at the registration and resolved within 6 (or 12) months; If the patient had a VOD response within 6 (or 12) months, please also record the date when VOD resolved. "No" should be checked if the patient suffered from VOD at the registration, but his/her VOD didn't resolved within 6 (or 12) months.
- **Did the MOF developed after patient's last follow-up?** "Yes" should be ONLY checked if the patient didn't suffered from MOF at the registration AND Day 100, but he/she developed MOF between the Day 100 and 6 or 12 months follow-up; "No" should be checked if the patient didn't suffer from MOF at the registration and he/she didn't develop MOF until 6 or 12 months follow-up;
- **MOF resolution:** "Yes" should be checked if the patient suffered from MOF at the, and resolved within 6 or 12 months follow-up; In this case, please specify the date when the applicable dysfunctions resolved:
 - Renal: If this box is selected, please add also the renal dysfunction resolution date
 - Respiratory: If this box is selected, please add also the respiratory dysfunction resolution date
 - Cerebral If this box is selected, please add also the cerebral dysfunction resolution date
 "No" should be checked if the patient suffered from MOF at the registration but his/her MOF didn't resolved within 6 or 12 months follow-up;

If the patient didn't have MOF at any time, please leave this section blank.

Please complete the section “Serious Adverse Event of Interest”:

SERIOUS ADVERSE EVENTS OF INTEREST		
Bleeding	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Hypotension	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Coagulopathy	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Allergic/Hypersensitivity reactions	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Injection site reaction	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Infection	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Thromboembolic events	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
If any Yes, please complete in details the GENTIUM SAE FORM and submit to Safety Department at Gentium <i>*if several episodes please indicate each date</i>		
PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form</small>	LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> _____

Please indicate if one or more **NEW SERIOUS** adverse events of interest occurred within 6 (or 12 months) follow-up. Please note that the SAEs need to be reported also for patients treated with supportive or alternative care and not only for patients treated with Defitelio®.

If “Yes” is selected, please also record the onset date; if more than one episode of the same type happened, please indicate each one in the eForm:

- **Bleeding:** If “Yes” is selected, please also specify the localization
 - **Hypotension**
 - **Coagulopathy**
 - **Allergic/Hypersensitivity reactions**
 - **Injection site reaction** (only if serious)
 - **Infection:** If “Yes” is selected, please also specify the localization and the type of infection
 - **Thromboembolic events**
- If any “Yes” is selected, please be sure that a SAE form has been submitted to Gentium by e-mail (DFVOD-2013-03-REG@GENTIUM.IT) or fax (+39 031 5373241) within 24 hours from the event’s knowledge.
For serious adverse event seriousness criteria and for SAE form completion guideline, please refer to the most current version of DFVOD-2013-03-REG SAE completion guideline.

Please complete the “Pregnancy” and “Lactation” Sections (only for female patients):

PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form</small>	LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> _____
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Please check if the patient was pregnant or not at 6 or 12 months; If “Yes” is selected, please complete the pregnancy form.
- Please check if the patient was lactating or not at 6 or 12 months; If “Yes” is selected, please complete the pregnancy form.

Please complete the **“Concomitant Medication”** Section:

SERIOUS ADVERSE EVENTS OF INTEREST		
Bleeding	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Hypotension	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Coagulopathy	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Allergic/Hypersensitivity reactions	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Injection site reaction	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
Infection	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *..... specify: _____
Thromboembolic events	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO Dates *.....
<p>If any Yes, please complete in details the GENTIUM SAE FORM and submit to Safety Department at Gentium <i>*if several episodes please indicate each date</i></p>		
<p>PREGNANCY* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <small>*If Yes is selected, please also complete and submit the pregnancy form</small></p>	<p>LACTATION* <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p>	<p>CONCOMITANT MEDICATIONS <i>please specify (medicinal product, dose and duration)</i> _____ _____</p>

Please record here all the **relevant** Concomitant Medications that the patient is taking while VOD is under treatment (including supportive care). Among relevant Concomitant Medications, please make sure to record thrombolytic therapy, anticoagulant therapy (including direct thrombin and Xa inhibitors), corticosteroids. Please record the drug name, dose, treatment duration and indication.

Invulinstructie voor het SAE Serious Adverse Event (SAE)-formulier

A multi-centre multinational prospective observational registry to collect safety and outcome data in patients diagnosed severe hepatic VOD following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and treated with DEFITELIO[®] ▼ or supportive care (control group)

Versie: 1.0

Datum: 02 april 2014



VERTROUWELIJK

Samenvatting

Samenvatting.....	Error! Bookmark not defined.
Algemene instructies.....	Error! Bookmark not defined.
Instructies voor het invullen van het SAE-formulier	Error! Bookmark not defined.
BIJLAGE 1: SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)-FORMULIER.....	Error! Bookmark not defined.

Algemene instructies

Alle ernstige bijwerkingen moeten gedurende de hele follow-upperiode van de studie (tot 12 maanden vanaf SCT) worden verzameld, ingevuld worden op het formulier voor ernstige bijwerkingen (bijlage 1) en binnen 24 uur na de kennisgeving door de arts bij Gentium op het volgende adres worden ingediend:

Gentium Drug Safety Unit
E-mail: DFVOD-2013-03-REG@gentium.it
Fax: +39 031 5373241

Instructies voor het invullen van het SAE-formulier

De volgende instructies zijn bedoeld als richtlijnen voor het compileren van SAE-formulieren die gemaakt zijn voor dit observatieregister. Lees ze zorgvuldig door en volg deze instructies bij het invullen van het SAE-formulier, om vermijdbare vragen en verzoeken te voorkomen (alle onderdelen van het SAE-formulier moeten worden ingevuld). Aarzel niet om contact op te nemen met de Gentium Drug Safety Unit (DFVOD-2013-03-REG@gentium.it) bij twijfel/vragen over het invullen van het formulier.

Gedeelte	Element	Instructies
A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE	Rapporttype	Geef aan of het een eerste of follow-uprapport betreft Indien follow-up, vul het follow-upnummer in
	Land	Vul het land in waar dit geval vandaan komt
	ID van centrum	Voer de EBMT-centrumcode in (zoals vermeld op het elektronische registratieformulier)

Gedeelte	Element	Instructies
B. INFORMATIE PROEFPERSOON	ID proefpersoon	Voer de EBMT-patiëntcode in (zoals vermeld op het elektronische registratieformulier)
	Leeftijd bij intreden van bijwerking	Voer de leeftijd van de proefpersoon in bij het intreden van de bijwerking
	Geslacht	Kies 'man' of 'vrouw' op basis van het geslacht van de proefpersoon
	Gewicht	Vul het gewicht in Kg van de proefpersoon in
	Is de patiënt zwanger of geeft ze borstvoeding?	Geef bij een vrouwelijke patiënt aan of ze zwanger is of borstvoeding geeft. Vul in het geval van een positief antwoord het zwangerschapsformulier in en stuur het naar de Gentium Drug Safety Unit

VERTROUWELIJK

Gedeelte	Element	Instructies
	Heeft de proefpersoon Defitelio ontvangen?	Kies JA als de proefpersoon met Defitelio wordt behandeld (minstens één dosis). Kies NEE als de proefpersoon tot het controlearm behoort.

Gedeelte	Element	Instructies
C. INFORMATIE OVER BIJWERKING VAN GENEESMIDDEL	Naam ernstige bijwerking	<ul style="list-style-type: none"> - Er mag slechts één naam worden ingevuld. Voor elke SAE moet een apart SAE-formulier worden ingevuld. Beschrijf indien mogelijk geen tekenen of symptomen, maar geef liever een diagnose. - 'OVERLIJDEN' is geen geldige term (het is slechts een UITKOMST) en wordt niet geaccepteerd. In plaats daarvan moet(en) de bijwerking(en) die tot het overlijden heeft/hebben geleid worden gerapporteerd. - Vermeld geen ingrepen, maar de ziekte/medische conditie die tot de ingreep heeft geleid (vul bijv. niet 'intubatie' in, maar de medische conditie waarvoor de patiënt een intubatie nodig had, bijv. 'ARDS') - Probeer afkortingen en acroniemen die internationaal niet erkend zijn te vermijden.
	Begindatum	<ul style="list-style-type: none"> - Vul de datum van intreden van de bijwerking in (dd/mm/jjjj) - Volledige datum dient ingevuld te worden, "ONB" is onacceptabel voor alle datumvelden (dag, maand of jaar). Als een bijwerking geen exacte begindatum heeft, dient er een adequate schatting te worden gemaakt.
	Einddatum	<ul style="list-style-type: none"> - Vul de einddatum van de bijwerking in (dd/mm/jjjj) - Volledige datum dient ingevuld te worden, 'ONB' is onacceptabel voor alle datumvelden (dag, maand of jaar). Als een bijwerking geen exacte einddatum heeft, dient er een adequate schatting te worden gemaakt. - Als de uitkomst van een bijwerking overlijden is (d.w.z. de bijwerking is de doodsoorzaak) is de einddatum de overlijdensdatum. - Als de uitkomst van de bijwerking 'hersteld/verdwenen' of 'hersteld met complicaties' is, is de einddatum de datum waarop de bijwerking is verdwenen. - Als de uitkomst van de bijwerking 'niet hersteld/verdwenen' of 'herstellend/aan het verdwijnen' is ten tijde van het rapport, selecteer dan 'Nog aanwezig' en vul geen einddatum in. - Als de proefpersoon is overleden en deze bijwerking niet de doodsoorzaak was en nog niet verdwenen was ten tijde van het overlijden, vul dan geen einddatum in en selecteer 'Nog aanwezig'
	Relatie van SAE met Defitelio	<ul style="list-style-type: none"> - Als de proefpersoon minstens één dosis Defitelio heeft ontvangen, geef dan aan of de SAE 'niet gerelateerd' of 'gerelateerd' is aan Defitelio. <ul style="list-style-type: none"> • Niet-gerelateerd: de bijwerking kan door andere factoren worden verklaard, zoals de klinische conditie van de proefpersoon, reeds bestaande ziekte/intercurrent, concomitante medicatie, enz. • Gerelateerd: er is een redelijke mogelijkheid dat het geneesmiddel Defitelio® de oorzaak is van de bijwerking (bijv. abnormaliteit in laboratoriumtest volgt een redelijke temporele sequentie vanaf de tijd van de toediening van het geneesmiddel; dechallenge en rechallengen informatie zijn indicatief voor een aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerking) • Kies 'Niet van toepassing' als de proefpersoon tot de controlearm behoort (proefpersoon nooit behandeld met Defitelio)
	Ernst	Kies het meest toepasselijke criterium voor ernst (alleen of de bijwerking ernstig is op basis van een van de volgende criteria):

VERTROUWELIJK

Gedeelte	Element	Instructies
		<ul style="list-style-type: none"> - 1: Overlijden (<u>alleen als de gerapporteerde naam van de bijwerking als doodsoorzaak wordt beschouwd.</u>) - 2: Levensbedreigend - 3: Leidde tot/verlengde ziekenhuisopname - 4: Veroorzaakte significante handicap of incapaciteit - 5: Congenitale anomalie of geboortedefect - 6: Belangrijk medisch incident
	Uitkomst	<p>Kies de meest toepasselijke optie als uitkomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1: Overlijden (alleen als de gerapporteerde naam van de bijwerking als doodsoorzaak wordt beschouwd. NB: om consequent te zijn moet, indien de uitkomst 'Overlijden' is, de ernst ook 'Overlijden' zijn) - 2: Hersteld/verdwenen - 3: Hersteld met complicaties - 4: Herstellende/bezig te verdwijnen - 5: Niet hersteld/verdwenen

Gedeelte	Element	Instructies
D INFORMATIE OVER DEFITELIO (indien van toepassing)	Dosering	Geef de toegediende dosering van Defitelio in mg/kg/dag aan
	Indicatie	Geef de indicatie aan waarvoor DEFITELIO is toegediend
	Begindatum	Vul de datum van de eerste dosis Defitelio in
	Einddatum	Vul de datum van de laatste dosis Defitelio in
	Actie genomen met DEFITELIO vanwege de in deel C gerapporteerde SAE	<p>Kies het meest toepasselijke antwoord:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geen/dosering niet - DEFITELIO stopgezet: vul de datum in waarop Defitelio is stopgezet in het veld EINDDATUM, deel D (INFORMATIE OVER DEFITELIO)
	Werd de bijwerking minder na stopzetting Defitelio?	Geef door het juiste vakje aan te vinken aan of de ernstige bijwerking al dan niet minder werd na stopzetting van Defitelio. Als de genomen actie 'Geen/dosering niet veranderd' is, moet het vakje 'Niet van toepassing' worden aangevin.
	Is er weer met Defitelio begonnen?	Geef door het juiste vakje aan te vinken aan of er weer met Defitelio is begonnen. Als de genomen actie 'Geen/dosering niet veranderd' is, moet het vakje 'Niet van toepassing' worden aangevinkt.
	Keerde de bijwerking terug nadat er weer met Defitelio	Geef door het juiste vakje aan te vinken aan of de bijwerking terugkeerde nadat er weer met Defitelio was begonnen. Als de genomen actie 'Geen/dosering niet veranderd' is, moet het vakje 'Niet van toepassing' worden aangevinkt. Als er weer met Defitelio werd begonnen, ook al was

VERTROUWELIJK

Gedeelte	Element	Instructies
	was begonnen?	de bijwerking niet verdwenen, vink dan 'Niet van toepassing' aan.

Gedeelte	Element	Instructies
E. BESCHRIJVING	--	Geef een duidelijke en beknopte beschrijving van de opeenvolgende gebeurtenissen en andere relevante details, waaronder pertinente diagnostische bevindingen die ten tijde van de ernstige bijwerking optraden, waaronder de behandeling voor de SAE. Schrijf leesbaar (blokletters) en vermijd afkortingen en acroniemen die niet internationaal zijn erkend. Gebruik de hiervoor bestemde ruimte in het SAE-formulier.

Deel	Element	Instructies
F. RELEVANTE LABORATORIUMDATA	--	<p>Noem alleen laboratoriumresultaten - waaronder normale marges en data – die relevant zijn voor de ernstige bijwerking(en) gerapporteerd in Deel C.</p> <p>OPMERKING: als de patiënt is overleden en er een autopsie is verricht, stuur dan een kopie van het autopsierapport mee indien beschikbaar.</p> <p>Schrijf leesbaar en vermijd afkortingen en acroniemen die niet internationaal zijn erkend.</p> <p>Gebruik de hiervoor bestemde ruimte in het SAE-formulier</p>

Deel	Element	Instructies
G. CONCOMITANTE MEDICATIE	Concomitante medicatie	Vul alle relevante concomitante medicatie in die de patiënt kreeg toegediend ten tijde van het optreden van de in Deel C gerapporteerde SAE.
	Indicatie	Vul de indicatie in voor het gebruik van alle in dit gedeelte genoemde concomitante medicatie
	Gebruikt om bijwerking te behandelen?	Vul alleen 'Ja' in als de concomitante medicatie is toegediend om de in Deel C genoemde bijwerking te behandelen. Kies anders 'Nee'.
	Dagelijkse dosis	Vul de dagelijkse dosis in
	Toedieningswijze	Vul de toedieningswijze in
	Begindatum (dd/mm/jjjj)	Vul de begindatum van de concomitante medicatie in
	Einddatum (dd/mm/jjjj)	Vul de einddatum van de concomitante medicatie in

Gedeelte	Element	Instructies
Rapporteur	Naam van de arts	Vul de naam en achternaam van de rapporterende arts in
	Datum van dit rapport	Vul de datum in waarop het rapport werd ingevuld
	Handtekening	Vul de handtekening van de rapporterende arts in

BIJLAGE 1: SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)-FORMULIER

Gentium –Defitelio[®] ▼ – Europees ziekteregisterprogramma

SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)-FORMULIER (blz. 1)

VUL DIT FORMULIER IN, PRINT HET, ONDERTEKEN HET EN STUUR HET BINNEN 24 UUR NA KENNISNEMING VAN DE ERNSTIGE BIJWERKING NAAR GENTIUM DRUG SAFETY

E-mail: DFVOD-2013-03-REG@gentium.it; fax: +39 031 5373241

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

Rapporttype: <input type="checkbox"/> Eerste rapport <input type="checkbox"/> Follow-uprapport, nr.....	Land: ID Centrum: (EBMT-code)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

B. INFORMATIE OVER PROEFPERSOON

ID PROEFPERSOON (EBMT-code)	Leeftijd bij intreden van bijwerking	Geslacht	Gewicht	Is de patiënt zwanger of geeft ze borstvoeding?	Heeft de proefpersoon Defitelio gekregen?
.....	<input type="checkbox"/> Jaar..... <input type="checkbox"/> Maand.....	<input type="checkbox"/> Mannelijk <input type="checkbox"/> VrouwelijkKg	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE (controlearm)

C. INFORMATIE OVER BIJWERKING

Naam van ernstige bijwerking (en) 	Begindatum <i>(dd/mm/jjjj)</i> 	Einddatum <i>(dd/mm/jjjj)</i> <input type="checkbox"/> Nog aanwezig
-------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

Verband van SAE met Defitelio	Ernstcriterium:	Uitkomst
<input type="checkbox"/> Geen verband <input type="checkbox"/> Verband <input type="checkbox"/> Niet van toepassing (controlearm)	<input type="checkbox"/> Overlijden (alleen als bovengenoemde bijwerking de doodsoorzaak is) <input type="checkbox"/> Levensbedreigend (als ernst 'levensbedreigend' is, moet de zwaarte ook 'levensbedreigend' zijn) <input type="checkbox"/> Leidde tot/verlengde ziekenhuisopname <input type="checkbox"/> Significante handicap of incapaciteit <input type="checkbox"/> Congenitale anomalie of geboortedefect <input type="checkbox"/> Belangrijk medisch incident	<input type="checkbox"/> Overlijden (alleen als bovengenoemde SAE de doodsoorzaak is) <input type="checkbox"/> Hersteld/verdwenen <input type="checkbox"/> Verdwenen met complicaties <input type="checkbox"/> Herstellend/bezig te verdwijnen <input type="checkbox"/> Niet hersteld/verdwenen

.....
-------	-------	-------