
	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 1 di 31	

## Procedura di Farmacovigilanza (SOP 04)

	Nominativo	Data	Firma
Redatto da	Viviana Appolloni	13 Oct 2023	<i>Viviana Appolloni</i>
	Gianluca Ignazzi		<i>Gianluca Ignazzi</i>
Rivisto da	Giovanni Grignani	05 Feb 2024	<i>Giovanni Grignani</i>
Approvato da	Consiglio direttivo ISG	NA	


### STORICO DELLE REVISIONI:

Revisione n°	Data	Modifiche apportate
0	16 October 2023	Prima applicazione

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 2 di 31	

## INDICE:

1	SCOPO .....	4
2	CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI DELLA SOP .....	4
3	ABBREVIAZIONI TERMINI .....	5
4	INTRODUZIONE .....	6
5	DEFINIZIONI.....	6
6	PERSONALE RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA .....	8
7	RESPONSABILITA' IN MATERIA DI SICUREZZA E FARMACOVIGILANZA.....	8
7.1	Responsabilità di ISG .....	8
7.2	Contatti per la farmacovigilanza in ISG .....	9
7.3	Sperimentatore coordinatore / Team dello studio .....	10
7.4	Responsabilità dello Sperimentatore Principare .....	10
8	PROCEDURE.....	11
8.1	Gestione AE .....	11
8.2	Gestione SAE.....	11
8.3	Gestione SURAR.....	12
9	CRITERI MINIMI PER LA SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI SERI.....	12
10	VALUTAZIONE DI UN AE/AR DURANTE LA SPERIMENTAZIONE .....	12
10.1	Valutazione della serietà.....	12
10.2	Valutazione della causalità.....	13
10.3	Valutazione della prevedibilità dell'evento .....	13
11	GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI AE E SAE IN STUDI CLINICI IN CIECO .....	14
12	GRAVIDANZA DURANTE LA SPERIMENTAZIONE .....	14
12.1	Inoltro del rapporto sulla gravidanza al responsabile della farmacovigilanza e allo Sperimentatore coordinatore.....	14
12.2	Foglio informativo/consenso informato per donne in gravidanza .....	14
12.3	Follow up della gravidanza.....	15
13	SEGNALAZIONI DI SICUREZZA E TEMPO DI REGISTRAZIONE.....	15
13.1	Modalità di registrazione da AE/SAE.....	15
13.2	Tempistica per la notifica di SAE/AE .....	16
13.3	Tempistica per la notifica delle SUSAR .....	17
14	RAPPORTI DI SOVRADOSAGGIO, ABUSO, USO IMPROPRIO, ERRORE MEDICO.....	18
15	REQUISITI IN MATERIA DI RISERVATEZZA DEI DATI.....	18
16	REVISIONE DEL NUOVO DOCUMENTO DI RIFERIMENTO SULLA SICUREZZA .....	18

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 3 di 31	

**16.1 IBs ..... 18**  
**17 SVILUPPO DELLA RELAZIONE ANNUALE SULLA SICUREZZA (ASR) ..... 19**  
**18 Allegati: ..... 21**  
**ALLEGATO 1..... 22**  
**ALLEGATO 2..... 25**  
**ALLEGATO 3..... 30**

	<b>Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche</b>	<b>SOP 04</b>	<b>Rev. 0</b>
			<b>16 Ottobre 2023</b>
		<b>Pagina 4 di 31</b>	


## 1 SCOPO

Scopo della presente SOP è quello di descrivere le procedure da utilizzare per la gestione della farmacovigilanza degli studi clinici su medicinali per uso umano promossi da Italian Sarcoma Group ISG ETS (di seguito ISG).

Non è applicabile a sperimentazioni cliniche che non prevedono l'impiego di farmaci (studi interventistici non farmacologici) e agli studi osservazionali (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008), per i quali le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing.


## 2 CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI DELLA SOP

DESTINATARI			
<b>Per applicazione</b>	CTC ISG		
	Centri partecipanti		
<b>Per conoscenza</b>	TUTTI		

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 5 di 31	

### 3 ABBREVIAZIONI TERMINI

Abbreviazione	Descrizione
AE	Evento Avverso
AR	Reazione Avversa
ASR	Report Annuale sulla sicurezza
CET	Comitato Etico Territoriale
CRF	Case Report Form
CRO	Organizzazione di Ricerca Clinica
CTC	Clinical Trial Center
CTIS	Clinical Trial Information System
eCRF	Electronic Case Report Form
GCP	Good Clinical Practice
IB	Dossier per lo Sperimentatore - Investigator Brochure
IMP	Prodotto Medicinale Sperimentale – Investigational Medical Product
ISF	Investigator Site File
ISG	Italian Sarcoma Group
PI	Investigatore Principale – Principal Investigator
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
RSI	Informazioni di riferimento sulla sicurezza
SAE	Evento Avverso Serio
SAR	Reazione avversa Seria
SUSAR	Sospetta Reazione Avversa Seria Inattesa
TMF	Trial Master file

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 6 di 31	

#### 4 INTRODUZIONE

Questa SOP è stata redatta in conformità ai requisiti GCP, al regolamento europeo **536/2014**, al decreto ministeriale del **30/11/2021**.

Nel presente documento verrà utilizzato il termine “normativa” per indicare la normativa sopraindicata.

#### 5 DEFINIZIONI

##### **Evento Avverso (AE):**

Qualsiasi evento clinico che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento (Reg.Eu 536/2014).

Deve essere considerato AE qualsiasi segno sfavorevole e indesiderato (compresi i risultati di laboratorio anormali), sintomo o malattia temporalmente associato a qualsiasi intervento condotto a causa della partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica, anche se non associato a un medicinale (Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers February 2023).

I risultati di laboratorio anormali clinicamente significativi sono considerati AE, tuttavia i risultati di laboratorio anormali possono non essere considerati AE se non vi è alcun cambiamento rispetto ai valori basali (alla randomizzazione) (Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers February 2023).

##### **Reazione Avversa (AR)**

Qualsiasi reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata. (Guideline for good clinical practice E6(R2)).


In conformità con ICH-E2A, la definizione di reazione avversa implica una ragionevole possibilità di relazione causale tra l'evento avverso e il medicinale in fase di sperimentazione. Una reazione avversa, a differenza di un evento avverso, è caratterizzata dal fatto che si sospetta una relazione causale tra un medicinale e un evento. Potrebbe anche essere correlata alla procedura di somministrazione quando questa è una parte essenziale della somministrazione del medicinale in fase di sperimentazione (Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers February 2023).

La definizione comprende anche gli errori di medicazione e gli usi non previsti nel protocollo, compreso il cattivo uso o l'abuso del prodotto, e le gravidanze.

##### **Evento Avverso Serio (SAE)**

Qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso (Reg. EU 536/2014).

Alcuni eventi medici possono mettere in pericolo il soggetto o richiedere un intervento per prevenire una delle

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 7 di 31	

caratteristiche/conseguenze sopra menzionate. Tali eventi (d'ora in poi definiti «eventi medici importanti») devono anche essere considerati come «seri» ai sensi della definizione.

### Reazione Avversa Seria (SAR)

Le reazioni avverse serie (SAR) sono definite come tutte le risposte nocive e non volute a un medicinale in fase di sperimentazione, relative a qualsiasi dose somministrata, che provocano la morte, mettono in pericolo la vita del paziente, richiedono un ricovero ospedaliero o il prolungamento di un ricovero già in corso, comportano una disabilità o un'incapacità persistente o significativa, oppure rappresentano un'anomalia congenita o un difetto alla nascita (articolo 1 della direttiva 2001/83/CE).

### Sospetta Reazione Avversa Seria e Inattesa (SUSAR)

Reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento di sicurezza (Reg 536/2014).

Una segnalazione che aggiunge informazioni significative sulla specificità, la gravità o la frequenza di una SAR nota e già documentata, rappresenta anche un evento inaspettato (Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers February 2023).

### Eventi Inattesi

Eventi inattesi che influenzano il rapporto rischio/beneficio di una sperimentazione clinica, ad es. un aumento inaspettato dell'incidenza di reazioni avverse gravi attese che possono essere clinicamente importanti. Gli eventi inattesi non includono le SUSAR.

### Misure urgenti di sicurezza

Misure adottate per proteggere i soggetti della sperimentazione clinica a causa di un evento imprevisto che potrebbe compromettere seriamente il rapporto rischio/beneficio della sperimentazione clinica.


### Report annuale sulla sicurezza (ASR)

Aggiornamenti annuali sulla sicurezza di ciascun medicinale sperimentale utilizzato in una sperimentazione clinica.

### Informazioni di riferimento sulla sicurezza (RSI)

È un elenco di reazioni avverse gravi attese, che vengono classificate utilizzando i termini preferiti (PT) secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA).

Le RSI contengono le informazioni sul medicinale sperimentale e sulle modalità per identificare quali reazioni avverse

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 8 di 31	

devono essere considerate reazioni avverse attese, fornendo anche informazioni sulla frequenza e sulla natura di tali reazioni avverse.

### **Dossier per lo Sperimentatore (Investigator's Brochure - IB)**

Raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali sperimentali che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)**

Se il medicinale sperimentale è autorizzato e impiegato conformemente alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle caratteristiche del prodotto costituisce l'IB approvato.

## **6 PERSONALE RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA**

ISG e i singoli Sperimentatori Principali (PIs) dei centri di sperimentazione sono responsabili del mantenimento della documentazione di tutti gli eventi avversi che si verificano nei soggetti partecipanti alla sperimentazione, come descritto nel protocollo.

*Per gli studi internazionali:* le responsabilità saranno delineate nel contratto tra ISG/Promotori e centri sperimentali.

Nei casi in cui ISG (nel suo ruolo di Promotore o come rappresentante del Promotore) abbia delegato le responsabilità di farmacovigilanza a una terza parte come un'Organizzazione di Ricerca Clinica (CRO) o un consulente esterno, le procedure di farmacovigilanza saranno delineate in un accordo studio-specifico tra Promotore/CRO o Promotore/consulente e il clinico dello studio.


## **7 RESPONSABILITA' IN MATERIA DI SICUREZZA E FARMACOVIGILANZA**

### **7.1 Responsabilità di ISG**

ISG, è responsabile delle seguenti attività:

- revisione, valutazione, elaborazione di tutti gli AE/SAE ricevuti e assicura che siano richieste le informazioni di follow-up, in conformità con i processi applicabili;
- la revisione dei criteri appropriati per la segnalazione di ciascun caso;




	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 9 di 31	

- l'invio delle segnalazioni delle SUSAR a EudraVigilance e Sperimentatori, se appropriato;
- distribuzione dei rapporti annuali di sicurezza (ASR) alle autorità regolatorie nelle modalità appropriate;
- inoltro di informazioni sulla sicurezza alle imprese farmaceutiche aventi titolo sul medicinale oggetto di sperimentazione, in base all'accordo di sicurezza in essere con loro, a seconda dei casi;
- valutare i rapporti degli studi e le nuove informazioni che potrebbero influenzare la sicurezza/benessere del paziente e valutazione del rapporto rischio/beneficio dei prodotti in esame in uno studio ISG;
- gestione delle notifiche di gravidanza durante uno studio clinico;
- descrivere nel protocollo in maniera appropriata le informazioni riguardanti la gestione della safety. ISG assicura che tutti i centri partecipanti abbiano la versione più aggiornata del documento di riferimento riguardante la sicurezza come descritto nel contratto o nel protocollo;
- l'IB è aggiornata se sono disponibili nuove e rilevanti informazioni in materia di sicurezza, ed è revisionata da ISG almeno una volta all'anno. È responsabilità di ISG ottenere l'IB dalle imprese farmaceutiche aventi titolo sul medicinale in oggetto;
- per i trial che utilizzano l'RCP come documento di riferimento sulla sicurezza, ISG assicura di verificare periodicamente, ma almeno una volta all'anno, se siano state rilasciate nuove versioni, contattando il titolare dall'autorizzazione in commercio o interrogando il database dell'AIFA/EMA;
- ISG deve assicurare la presenza nel ISF di tutti i centri di una copia dell'IB/RCP trasmessa all'investigatore principale e alle Farmacie delle strutture partecipanti;
- ISG deve inoltre assicurarsi che i PI e il personale di sperimentazione delegato abbiano tutti familiarità con l'uso appropriato del/i medicinale/i in fase di sperimentazione, come descritto nel protocollo, nel documento di riferimento sulla sicurezza e/o nel dossier sul medicinale in fase di sperimentazione;
- ISG raccoglie tutti gli AE/SAE ad eccezione di quelli indicati nel protocollo che non richiedono l'obbligo di reporting;
- ISG conserva le registrazioni dettagliate di tutti i AE/SAE comunicatigli dallo Sperimentatore.

## 7.2 Contatti per la farmacovigilanza in ISG

I moduli di segnalazione SAE/Gravidanza e qualunque informazione riguardante la farmacovigilanza dovranno essere trasmessi all'indirizzo mail: [clinicaltrials@italiansarcomagroup.org](mailto:clinicaltrials@italiansarcomagroup.org)

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 10 di 31	

### 7.3 Sperimentatore coordinatore / Team dello studio


Il team dello studio è responsabile di:

- assicurare che i protocolli descrivano in maniera chiara gli obblighi e le procedure per la segnalazione delle informazioni relative agli AE e specifichino l'esatto documento di riferimento per la sicurezza dei farmaci in studio (o altro documento specifico, come RCP);
- garantire che le eccezioni ai requisiti standard di segnalazione della sicurezza nei protocolli, o nei termini contrattuali, ricevano l'approvazione del comitato etico territoriale (CET);
- assicurare che tutti i casi di gravidanza siano segnalati, inoltrati e seguiti per determinare l'esito della gravidanza e per ottenere ulteriori informazioni, se necessario.

### 7.4 Responsabilità dello Sperimentatore Principale

Questa sezione descrive le principali responsabilità in materia di farmacovigilanza del PI. Nel centro clinico, l'ulteriore delega di queste responsabilità ad altri membri del team deve essere documentata nel "*Delegation Log and Duties*".

- ISG e il PI assicurano che tutto lo staff partecipante allo studio clinico abbia revisionato e sia preparato sulle informazioni aggiornate;
- Lo Sperimentatore registra e documenta gli AE o i risultati anomali di laboratorio che ISG reputa essenziali ai fini di valutazione della sicurezza e li comunica a ISG entro i termini previsti da protocollo. Assicura inoltre che tutti gli AE siano registrati nella cartella clinica e in CRF. I SAE devono anche essere registrati in appositi forms che vengono inoltrati ad ISG;
- Lo Sperimentatore o un suo delegato medico qualificato stabilisce se un AE debba essere classificato come SAE.
- Per ogni evento lo Sperimentatore definisce serietà, se atteso o inatteso e la causalità, usando l'appropriata documentazione (protocollo e documenti di safety).
- Lo Sperimentatore comunica senza ritardo e comunque entro un termine massimo di 24 ore a ISG tutti i SAE di cui viene a conoscenza, salvo diversa indicazione del protocollo, all'indirizzo mail di ISG: **clinicaltrials@italiansarcomagroup.org**
- Se applicabile, lo Sperimentatore trasmette a ISG una relazione di follow-up, entro 8 giorni dalla trasmissione del SAE iniziale, per consentire di valutare se l'evento avverso grave incida sul rapporto rischio/beneficio della sperimentazione clinica.

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 11 di 31	

- Se lo Sperimentatore viene a conoscenza di un SAE avente un rapporto causale sospetto con il medicinale sperimentale, che si manifesta dopo la fine della sperimentazione clinica su un soggetto da lui trattato, comunica senza ritardo il SAE a ISG.
- Lo Sperimentatore deve mantenere la riservatezza del soggetto in ogni momento. Nessun dato identificabile del paziente deve essere inviato a ISG o ad altre organizzazioni esterne da parte dei PI.

## 8 PROCEDURE

### 8.1 Gestione AE

Lo Sperimentatore ha il compito di registrare in CRF, con la tempistica definita dallo studio, tutti gli AE non gravi e/o risultati anomali di laboratorio reputati clinicamente significativi ed essenziali, così come definiti nel protocollo.

Lo Sperimentatore registra e documenta gli AE o i risultati anomali di analisi di laboratorio che il protocollo reputa essenziali ai fini della valutazione della sicurezza e li comunica a ISG in conformità ai requisiti di comunicazione ed entro i termini previsti nel protocollo.

ISG conserva le registrazioni dettagliate di tutti gli AE comunicatigli dallo Sperimentatore.

ISG verifica gli AE registrati in CRF, ne monitora l'andamento e, se necessario, richiede al centro eventuali chiarimenti/aggiornamenti.


### 8.2 Gestione SAE

Alla ricezione di un SAE form compilato da parte del centro di sperimentazione, ISG avvia un processo di revisione dei criteri appropriati per la segnalazione di ciascun caso, valutazione ed elaborazione delle informazioni ricevute.

ISG si assicura che tutte le informazioni fondamentali al processo di revisione siano riportate nel modulo di segnalazione SAE e, se necessario, richiede informazioni mancanti o aggiuntive e/o chiarimenti in merito all'evento, nonché i successivi follow up di aggiornamento sull'andamento del SAE.

ISG si assicura inoltre di assegnare un codice alfanumerico (ID SAE) che contraddistingue l'evento. Tale codice è composto dall'anno in corso/acronimo studio/numero progressivo (rispetto alla segnalazione totale dei SAE ricevuti nell'anno in corso da tutti i centri).

Il SAE form ricevuto viene etichettato con l'ID SAE, l'assegnazione temporale della trasmissione dell'evento (Initial, FU1, FU2, ecc.), la data di ricezione e la firma di ISG.

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 12 di 31	

Successivamente ISG provvederà all'inoltro del SAE form così etichettato, datato e firmato, alle imprese farmaceutiche aventi titolo sul medicinale oggetto di sperimentazione, in base agli accordi in materia di sicurezza in essere con loro, a seconda dei casi.

I SAE ricevuti per ogni singola sperimentazione clinica interventistica vengono registrati da ISG in un database riassuntivo (Line Listing) che viene trasmesso una volta ogni tre mesi all'impresa farmaceutica avente titolo sul medicinale oggetto di sperimentazione.

Tutti i SAE form ricevuti e trasmessi sono archiviati nel Trial Master File dello studio clinico, in formato elettronico su una piattaforma in cloud.

### 8.3 Gestione SURAR

Al termine della revisione e valutazione delle informazioni ricevute, in caso di sospetta reazione avversa grave e inattesa (SUSAR), ISG comunica tempestivamente per via elettronica alla banca dati europea EudraVigilance (<https://eudravigilance-human.ema.europa.eu>) tutte le informazioni pertinenti al caso, compilando un apposito form elettronico in essere sulla piattaforma stessa, secondo le tempistiche riportate nel paragrafo

#### 13.3 Tempistica per la notifica delle SUSAR.

Anche le SUSAR registrati sulla piattaforma europea EudraVigilance sono soggetti al follow up di aggiornamento sull'andamento del SAE.

## 9 CRITERI MINIMI PER LA SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI SERI


Le informazioni minime richieste per la segnalazione di un SAE sono:

- Un paziente identificabile
- Farmaco
- Definizione dell'evento in termini medici (diagnosi dove possibile)
- Un segnalatore identificabile

## 10 VALUTAZIONE DI UN AE/AR DURANTE LA SPERIMENTAZIONE

### 10.1 Valutazione della serietà.

La decisione di qualificare un evento avverso come serio o non serio è generalmente effettuata dallo Sperimentatore, il quale riporta nel SAE form quali sono i criteri di serietà rispecchiati dall'evento. Se necessario,

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 13 di 31	

ISG può richiedere allo Sperimentatore chiarimenti relativi ai criteri di serietà riportati.

### 10.2 Valutazione della causalità

Il nesso di causalità tra il farmaco e l'evento è generalmente valutato dallo Sperimentatore. In mancanza di informazioni sulla causalità da parte dello Sperimentatore che effettua la notifica, ISG dovrebbe consultare quest'ultimo e incoraggiarlo ad esprimere un parere in merito.

ISG, una volta ricevuto il SAE form, può aggiornare la causalità e/o la prevedibilità dell'evento. Tuttavia, ISG non può declassare l'evento segnalato per renderlo "non correlato" o "atteso". Qualora dovesse sorgere una divergenza di opinioni, ISG e lo Sperimentatore dovranno discutere l'evento.

È importante notare che, se lo Sperimentatore indica una valutazione di causalità sconosciuta, l'AE sarà considerata da ISG correlata (opzione più conservativa) e potrebbe giustificare una segnalazione accelerata.

In ogni caso si può fare riferimento alla tabella sottostante per la valutazione finale sul nesso di causalità per i fini regolatori.


Valutazione dello Sperimentatore	Valutazione ISG	Causalità a fini regolatori
Non correlato	Non correlato	Non correlato
Correlato	Correlato	Correlato
Non correlato	Correlato	Correlato
Correlato	Non correlato	Correlato

### 10.3 Valutazione della prevedibilità dell'evento

La valutazione della prevedibilità (reazione attesa o inattesa) è generalmente effettuata da ISG, basandosi sulle informazioni di riferimento sulla sicurezza (RSI) in vigore al momento della notifica dell'evento.

Qualora lo Sperimentatore del centro desse una propria valutazione sulla prevedibilità, ISG ne deve tenere conto nella valutazione finale.

Per la valutazione, ISG deve considerare anche se l'evento aggiunge informazioni significative sulla specificità o sulla gravità di un evento atteso.

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 14 di 31	

## 11 GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI AE E SAE IN STUDI CLINICI IN CIECO

Il cieco per lo Sperimentatore e per le persone responsabili dell'analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati dovrebbe essere mantenuto fino a quando i risultati dello studio non siano disponibili.

Tuttavia, potrebbe essere necessario scoprire l'allocazione di un paziente nelle seguenti condizioni:

- Apertura del cieco in emergenza: paziente che ha manifestato un AE e richiede un trattamento che non può essere somministrato senza la conoscenza del braccio di studio a cui è stato randomizzato.
- SUSAR Unblinding: ISG procede con l'apertura del cieco per la presentazione delle SUSAR all'Autorità Competente.

La procedura di apertura del cieco è studio-specifica e deve essere chiaramente documentata nel protocollo.

## 12 GRAVIDANZA DURANTE LA SPERIMENTAZIONE

Tutte le segnalazioni di esposizione durante la gravidanza dovrebbero essere registrate dallo Sperimentatore come reazioni avverse e notificate a ISG tramite il Modulo di Notifica di Gravidanza entro 24 ore da quando viene a conoscenza della gravidanza o sospetta gravidanza secondo le indicazioni fornite dal protocollo. Il modulo di notifica di gravidanza compilato deve essere conservato nell'ISF e nel TMF insieme a tutta la corrispondenza pertinente.


ISG deve essere informato su eventuali nuovi sviluppi riguardanti la gravidanza.

Qualsiasi gravidanza che si verifica in un soggetto di sesso femminile durante uno studio clinico deve essere seguita fino all'interruzione o al termine della stessa. In circostanze particolari, potrebbe essere necessario monitorare lo sviluppo del neonato per un periodo adeguato anche dopo il parto. Potrebbero anche verificarsi situazioni particolari in cui sia necessario monitorare la gravidanza di una donna il cui partner maschile è il soggetto dello studio.

### 12.1 Inoltro del rapporto sulla gravidanza al responsabile della farmacovigilanza e allo Sperimentatore coordinatore

Se applicabile, ISG inoltrerà il modulo di notifica di gravidanza, il documento di riferimento sulla sicurezza e il protocollo al responsabile della farmacovigilanza e allo Sperimentatore coordinatore dello studio per la revisione e per avere una raccomandazione sul follow-up (a seconda dei casi) e sui test/procedure da eseguire al di sopra del protocollo per proteggere la paziente e il feto.

### 12.2 Foglio informativo/consenso informato per donne in gravidanza

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 15 di 31	

Uno specifico foglio informativo e modulo di consenso verranno forniti al centro clinico per ottenere un nuovo consenso dalla partner del/della paziente che permetta la raccolta dei dati relativi alla gravidanza fino al termine o all'interruzione. Questi nuovi consensi devono essere conservati nel ISF.

### 12.3 Follow up della gravidanza

Una volta che il centro viene informato dell'esito della gravidanza (nascita o interruzione), deve essere completata la sezione relativa agli esiti nell'apposito form e inoltrato a ISG entro 24 ore.

Oltre al suddetto modulo aggiornato, dovrà essere compilato un modulo di segnalazione SAE nel caso in cui si verifichi una delle seguenti situazioni:

- anomalie congenite nel feto/bambino
- morte fetale o aborto spontaneo
- qualsiasi SAE che si verifica nel neonato o nella madre.

## 13 SEGNALAZIONI DI SICUREZZA E TEMPO DI REGISTRAZIONE


### 13.1 Modalità di registrazione da AE/SAE

Il protocollo, in un'apposita sezione, deve definire il periodo temporale delle segnalazioni di sicurezza e la durata della registrazione degli AE.

Tutti gli AE e i SAE dovrebbero essere raccolti e registrati anche nel periodo di follow up (fuori terapia) secondo le indicazioni di sicurezza fornite dal protocollo.

La tabella sottostante fornisce delle linee guida su dove registrare le informazioni relative a AE e SAE.

Tipo di evento avverso	Documento dove deve essere registrato
Evento avverso NON serio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registrazione nel <b>source document</b> del soggetto partecipante (cartella clinica elettronica o cartella clinica cartacea a seconda dei casi). Questa registrazione dovrebbe includere una descrizione dell'evento, la data/ora in cui è iniziato e terminato, la gravità dell'evento e i dettagli di eventuali azioni intraprese in risposta all'evento.</li> <li>• Registrare l'AE nel <b>Case Report Form</b> (CRF).</li> </ul>


	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 16 di 31	

<p>Evento avverso <b>Serio</b> (Eventi avversi di Interesse <b>AEI</b> se descritti dal protocollo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registrazione nel <b>source document</b> del soggetto partecipante (cartella clinica elettronica o cartella clinica cartacea a seconda dei casi). Questa registrazione dovrebbe includere una descrizione dell'evento, la data/ora in cui è iniziato e terminato, la gravità dell'evento e i dettagli di eventuali azioni intraprese in risposta all'evento.</li> <li>• Segnalare a ISG il SAE utilizzando il SAE form, come da protocollo. Prima della segnalazione controllare se si tratta di SAE che non necessita di segnalazione. Il SAE form compilato deve essere archiviato nell'ISF e nel TMF.</li> <li>• Registrare il SAE nel <b>Case Report Form (CRF)</b>.</li> <li>• Seguire il SAE fino alla risoluzione. Tutte le informazioni dovranno essere registrate in CRF, nella cartella clinica del partecipante. Inviare il SAE form di follow up per aggiornare ISG delle nuove informazioni.</li> </ul>
<p>Gravidanza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registrazione nel <b>source document</b> del soggetto partecipante (cartella clinica elettronica o cartella clinica cartacea a seconda dei casi). Questa registrazione dovrebbe includere una descrizione dell'evento, la data/ora in cui è iniziato e terminato, la gravità dell'evento e i dettagli di eventuali azioni intraprese in risposta all'evento.</li> <li>• Segnalare la gravidanza utilizzando il <b>Modulo di notifica di Gravidanza</b> a ISG, come da protocollo. Il Modulo di notifica di Gravidanza compilato deve essere archiviato nell'ISF e nel TMF.</li> <li>• Registrare la gravidanza nel <b>Case Report Form (CRF)</b>.</li> <li>• Seguire la gravidanza fino all'interruzione o al termine della stessa e per un periodo adeguato nel post-parto (per seguire lo sviluppo del neonato). Tutte le informazioni devono essere registrate anche nella cartella clinica del partecipante.</li> </ul>

### 13.2 Tempistica per la notifica di SAE/AE

Gli eventi avversi non seri e/o risultati di analisi anomale che il protocollo reputa essenziali ai fini della



	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 17 di 31	

sicurezza sono notificati a ISG in conformità agli obblighi di segnalazione e ai tempi stabiliti nel protocollo.

La notifica di tutti i SAE deve essere fatta immediatamente a ISG sempre per iscritto, tramite il SAE form e mediante l'inserimento in CRF. Fanno eccezione tutti gli eventi elencati nel protocollo che non prevedono l'obbligo di notifica immediata.

Per notifica immediata si intende che questa debba essere fatta dallo Sperimentatore entro un termine molto breve, che non deve in ogni caso superare le **24 ore** dopo essere venuto a conoscenza del SAE, tutte le segnalazioni vanno fatte per iscritto utilizzando l'apposito SAE form, altri metodi non hanno alcun valore.

Devono inoltre essere inviate relazioni di follow up per consentire a ISG di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio della sperimentazione clinica, se l'informazione pertinente non è già disponibile e fornita nella notifica iniziale.

Per i decessi segnalati, lo Sperimentatore deve fornire a ISG e CET qualsiasi ulteriore informazione richiesta.

### **13.3 Tempistica per la notifica delle SUSAR**


ISG deve seguire i tempi indicati per le tipologie di casi specifici indicati di seguito:

SUSAR FATALI O CHE METTONO IN PERICOLO LA VITA DEL SOGGETTO: le informazioni riguardanti una SUSAR derivanti da uno studio clinico devono essere trasmesse in Eudravigilance, nel minor tempo possibile e comunque entro un termine massimo di 7 giorni dal momento in cui ne è venuto a conoscenza. Ai fini della segnalazione, è necessario che le informazioni rispecchino i seguenti criteri minimi:

- un numero UE della sperimentazione valido;
- un codice identificativo dello studio del promotore;
- un soggetto codificato identificabile;
- un relatore identificabile;
- una SUSAR;
- un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva);
- un nesso causale..

Queste tempistiche si applicano anche per:

- ulteriori nuove informazioni (follow-up) su segnalazioni SAE mortali o pericolose per la vita precedentemente inoltrate;
- in caso di SUSAR inizialmente ritenute non mortale o non pericolosa per la vita del soggetto ma che successivamente diventano tali.

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 18 di 31	

SUSAR NON FATALI E NON PERICOLOSI PER LA VITA DEL SOGGETTO: le informazioni riguardanti una SUSAR derivanti da uno studio clinico devono essere trasmessi in Eudravigilance, entro un termine massimo di 15 giorni dal momento in cui è venuto a conoscenza della reazione, con una segnalazione che soddisfa i criteri minimi (come descritto nella sezione 10).

Queste tempistiche si applicano anche in caso di:

- ulteriori nuove informazioni (follow-up) sui rapporti SAE precedentemente inoltrati relativi a reazioni non fatali o non pericolose per la vita del soggetto.

#### **14 RAPPORTI DI SOVRADOSAGGIO, ABUSO, USO IMPROPRIO, ERRORE MEDICO**

In caso di sovradosaggio accidentale o intenzionale o uso improprio da parte del paziente o errore medico nella somministrazione del farmaco, il personale del centro deve informare immediatamente il PI e ISG e riportare questi eventi come reazioni avverse in CRF. Qualora uno dei suddetti eventi determini l'insorgere di un evento serio, lo Sperimentatore lo segnala anche come SAE tramite l'apposito SAE form.

#### **15 REQUISITI IN MATERIA DI RISERVATEZZA DEI DATI**

Le attività descritte nella presente SOP devono essere svolte in conformità ai requisiti legali e normativi applicabili in materia di privacy dati personali.

I dati considerati informazioni personali non devono essere trasmessi al di fuori dell'UE.

Queste informazioni personali devono essere raccolte e conservate da ISG e dal centro in cui si è verificato l'AE per garantire la conformità alle leggi e ai regolamenti sulla farmacovigilanza, in particolare quelli relativi al follow-up degli AE.


I dati saranno trattati in conformità al GDPR UE 579/2016.

#### **16 REVISIONE DEL NUOVO DOCUMENTO DI RIFERIMENTO SULLA SICUREZZA**

È responsabilità di ISG verificare a quale documento (IB o RCP) si fa riferimento nella domanda di sottomissione in CTIS e richiedere il relativo documento aggiornato come spiegato di seguito.

##### **16.1 IBs**

Su base annuale ISG è responsabile di verificare se è stata rilasciata una nuova versione del documento che

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 19 di 31	

contiene le RSI del farmaco in studio. Nel caso di IB verrà fatta richiesta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, nel caso di RCP verrà effettuata una ricerca dei database di AIFA o EMA.

ISG deve fornire a ciascuno PI una copia dell'IB/RCP aggiornato insieme a una valutazione sull'impatto delle nuove informazioni sulla sicurezza del paziente e se sono necessarie eventuali modifiche al protocollo, al foglio informativo e/o ai moduli di consenso.

Si dovrà presentare un emendamento sostanziale alle autorità regolatorie se l'aggiornamento delle informazioni contenute nell'IB influisce sulla sicurezza del paziente o sulla documentazione dello studio. Nel SMF e nel TMF dovrà essere dichiarata "superata" la versione precedente e inserita una copia del documento aggiornato.

## 17 SVILUPPO DELLA RELAZIONE ANNUALE SULLA SICUREZZA (ASR)


L'obiettivo principale dell'ASR è presentare una revisione e una valutazione annuale completa e approfondita di informazioni pertinenti sulla sicurezza raccolte durante il periodo di riferimento relative a un farmaco in esame, indipendentemente dal fatto che sia commercializzato o meno:

- esaminando se le informazioni ottenute da parte dello sponsor durante il periodo di riferimento siano in accordo con le conoscenze precedenti sulla sicurezza del farmaco sperimentale;
- descrivendo nuove questioni di sicurezza che potrebbero avere un impatto sulla protezione dei soggetti della sperimentazione clinica;
- riassumendo la comprensione e la gestione attuale dei rischi identificati e potenziali;
- fornendo un aggiornamento sullo stato del programma di indagine/sviluppo clinico e sui risultati dello studio.


L'ASR dovrebbe essere conciso e fornire informazioni per garantire alle autorità di regolamentazione che ISG stia monitorando e valutando adeguatamente l'evoluzione del profilo di sicurezza del farmaco sperimentale. Tutti i problemi di sicurezza rilevati durante il periodo di riferimento dovrebbero essere discussi nel testo dell'ASR.

È responsabilità di ISG produrre annualmente l'ASR per tutta la durata della sperimentazione clinica.

Il modello utilizzato per la stesura dell'ASR è quello usato in precedenza dal Development Safety Update Report (DSUR) pubblicato da ICH E2F ed è strutturato nei seguenti punti:

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 20 di 31	

1. Introduction
2. Worldwide Marketing Approval Status
3. Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons
4. Changes to Reference Safety Information
5. Inventory of Clinical Trials Ongoing and Completed during the Reporting Period
6. Estimated Cumulative Exposure
  - a. Cumulative Subject Exposure in the Development Programme
  - b. Patient Exposure from Marketing Experience
7. Data in Line Listings and Summary Tabulations
  - a. Reference Information
  - b. Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period
  - c. Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events
8. Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period
  - a. Completed Clinical Trials
  - b. Ongoing Clinical Trials
  - c. Long-term Follow-up
  - d. Other Therapeutic Use of Investigational Drug
  - e. New Safety Data Related to Combination Therapies
9. Safety Findings from Non-interventional Studies
10. Other Clinical Trial/Study Safety Information
11. Safety Findings from Marketing Experience
12. Non-clinical Data
13. Literature
14. Other DSURs
15. Lack of Efficacy

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 21 di 31	

16. Region-specific information

16.1 Cumulative Summary tabulation of serious adverse reaction

16.2 List of Subjects who died during the reporting period

16.3 Subjects who dropped out in association with any adverse event in the reporting period

16.4 Significant Phase I protocol modification

16.5 Significant manufacturing changes

16.6 Description of the general investigation plan for the coming year

16.7 Log of outstanding business with respect to the US IND

17. Late breaking information

18. Overall safety assessment

18.1 Evaluation of the risks

18.2 Benefit-risk considerations

19. Summary of important risks

20. Conclusions


L'ASR viene caricato in CTIS dove può essere visualizzato dalla autorità competenti coinvolte e dal Comitato Etico.

L'autorità competente valuta l'ASR e tramite CTIS può chiedere chiarimenti o ulteriori informazioni.

**18 Allegati:**

- **Allegato 1: SAE Form**
- **Allegato 2: Pregnancy form**
- **Allegato 3: Diagramma del flusso decisionale per la valutazione degli eventi avversi da parte degli investigatori e ISG**



	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 23 di 31	



Disease/Syndrome	Dates of Onset (DD/MM/YYYY)	Continuing <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	Pertinent Details Include surgical procedures and dates

**8. RELEVANT LABORATORY DATA**  
List ONLY relevant confirmatory test results for event (including autopsy results, X-ray findings, etc.)

Test	Test Date (DD/MM/YYYY)	Test Results	Test Units	Normal Low	Normal High


**9. SERIOUS ADVERSE EVENT**

S/AE diagnosis or Syndrome If diagnosis is unknown, enter Signs/Symptoms and when final diagnosis is known, enter the AE. List one per line. If event is fatal, enter the Cause of Death.	Onset date (DD/MM/YYYY)	Stop date (DD/MM/YYYY)	Check only if the event occurred before the first W dose	Enter Serious Criteria Code (see code below)	CTC Grade	Relationship Is there a reasonable possibility that the event may have been caused by it? If yes specify in the narrative or detail the possible related cause if any.	Outcome of the Event 01: Resolved 02: Resolving 03: Not Resolved 04: Resolved with Sequelae 05: Fatal 06: Unknown

**Serious Criteria Code:** 01: Fatal 02: Immediately life threatening 03: Required Hospitalization 04: Prolonged Hospitalization 05: Persistent or significant disability/incapacity 06: Congenital anomaly/birth defect 07: Important Medical Event

**10. HOSPITALIZATION**

Was the subject hospitalized? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes If yes, please complete dates:	Date Admitted (DD/MM/YYYY)	Date Discharged (DD/MM/YYYY)


	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 24 di 31	



<b>11. NARRATIVE/CASE DESCRIPTION</b> Provide clear narrative description of the sequence of events, diagnosis and any other relevant details. If additional space is needed, please add a duplicate of this page.		
<b>12: REPORTER</b> Last Name: _____ First Name: _____ City: _____ Country: _____ Physician? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No      If No, please specify: _____      Contact details Telephone nr: _____ Signature: _____ Date: _____		
<b>13: FOR ISG ONLY</b> This report was received by: Last Name: _____ First Name: _____ Date of receipt: _____ Signature: _____ Date: _____		

**Please send this form to I.S.G. Italian Sarcoma Group ETS Clinical Trial Pharmacovigilance Office.  
 Email: [clinicaltrials@italiansarcomagroup.org](mailto:clinicaltrials@italiansarcomagroup.org)**




	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 25 di 31	

## ALLEGATO 2



### PREGNANCY NOTIFICATION FORM


<b>1. REPORT SEQUENCE</b> <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up		<b>2. Country where Pregnancy occurred:</b>			
<b>2. SOURCE</b>					
<input type="text"/> <small>Protocol/Study ID</small>		<input type="text"/> <small>Site/Center ID</small>	<input type="text"/> <small>Subject ID</small>		
<b>3. TYPE OF REPORT</b>		<input type="checkbox"/> Notification of pregnancy in female participant <input type="checkbox"/> Notification of pregnancy in partner of male participant			
<b>4. PATERNAL INFORMATION</b>					
Age (years) _____	Race <input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Hispanic	Height (cm) _____	Weight (Kg) _____		
<b>5. MATERNAL INFORMATION</b>					
Age (years) _____	Race <input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Hispanic	Height (cm) _____	Weight (Kg) _____		
Date of last menstrual period: _____ (DD/MM/YYYY)		Expected date of delivery _____ (DD/MM/YYYY)			
Specify method of calculation (LMP, ultrasound, etc): _____					
Was the mother using a method of contraception?		<input type="checkbox"/> Yes If yes specify the method: _____ <input type="checkbox"/> No/If yes specify the contraception dates: Start _____ (DD/MM/YYYY) Stop _____ (DD/MM/YYYY)			
<b>6. MOTHER'S RELEVANT MEDICAL/FAMILY HISTORY</b> (include information on familial disorders, known risk factors or conditions that may affect the outcome of the pregnancy)					
<input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Diabetes (including gestational) <input type="checkbox"/> Eclampsia <input type="checkbox"/> Alcohol	<input type="checkbox"/> Smoking <input type="checkbox"/> Thyroid disorder <input type="checkbox"/> Infection during pregnancy <input type="checkbox"/> Environmental or occupational exposure that may pose risk factor _____	<input type="checkbox"/> Infertility history <input type="checkbox"/> Infertility treatment _____ <input type="checkbox"/> Other (specify details) _____ _____			
<b>7. PREVIOUS OBSTETRIC HISTORY</b> provide details on all previous pregnancies below, including abortion or stillbirth (use page 4 if needed)					
	Gestation week	Outcome including abnormalities			
1					
2					
3					
4					
<b>8. DRUG INFORMATION</b> please list all medications and dietary supplements taken prior to or during pregnancy					
Drug names	Daily dose	Route	Treatment		Indication
			Start	Stop	
Were administered drugs discontinued due to pregnancy? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown					

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 26 di 31	



## PREGNANCY NOTIFICATION FORM


If yes, which drugs? _____		
<b>9. PREGNANCY INFORMATION</b>		
<b>9.1 PRENATAL</b> Have any specific tests, e.g. amniocentesis, ultrasound, maternal serum AFP, serology tests etc. been performed during the pregnancy so far? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown (If yes, please specify test date and results): _____		
<b>9.2 PREGNANCY OUTCOME</b> (Select the relevant outcome and specify further details in the respective section)		
<input type="checkbox"/> <b>Abortion</b>  <input type="checkbox"/> Elective <input type="checkbox"/> Therapeutic <input type="checkbox"/> Spontaneous  Date of abortion _____ (DD/MM/YYYY) Gestational week: _____ Specify reason for abortion: <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Other, specify details: _____	<input type="checkbox"/> <b>Delivery (live infant)</b>  <input type="checkbox"/> Normal vaginal delivery <input type="checkbox"/> Caesarean <input type="checkbox"/> Forceps/Vacuum  Delivery date _____ (DD/MM/YYYY) Gestational week: _____ Maternal birth complications <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Other, specify details: _____	<input type="checkbox"/> <b>Stillbirth</b> (22 weeks gestation or greater)  Date of stillbirth: _____ (DD/MM/YYYY) Gestational week: _____ Additional Comments _____ _____ _____
<b>9.3 MATERNAL PREGNANCY ASSOCIATED EVENTS</b> If the mother experienced an adverse event during pregnancy, please complete a data collection form and submit as requested		
<b>9.4 ASSESSMENT PREGNANCY OUTCOME</b> <b>SERIOUSNESS CRITERIA</b>		
<input type="checkbox"/> Non-serious <input type="checkbox"/> Life-threatening (immediate risk of death) <input type="checkbox"/> Other significant medical events (may jeopardize the patient or require intervention to prevent one of other criteria) <input type="checkbox"/> Death of mother (date of death) _____ (DD/MM/YYYY)	<input type="checkbox"/> Congenital anomaly/birth defect <input type="checkbox"/> Involved or prolonged inpatient hospitalization <input type="checkbox"/> Resulted in persistent or significant disability/impairment <input type="checkbox"/> Death of neonate (date of death) _____ (DD/MM/YYYY)	
<b>9.5 ASSESSMENT OF CAUSALITY</b> Please indicate the relationship between the pregnancy outcome and the IMP/IMPs		
<b>IMP 1 (drug name):</b> _____ <input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected		
<b>IMP 2 (drug name):</b> _____ <input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected		
<b>IMP 3 (drug name):</b> _____ <input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected		
<b>10. NEONATE INFORMATION (at the time of birth)</b>		
Neonate <input type="checkbox"/> Live (normal) <input type="checkbox"/> Live with congenital abnormality (specify) _____ <input type="checkbox"/> Live with medical problems (specify) _____ <input type="checkbox"/> Full term	<input type="checkbox"/> Stillbirth at week _____ <input type="checkbox"/> Premature Number of weeks _____ <input type="checkbox"/> Post-mature Number of weeks _____	

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 27 di 31	



### PREGNANCY NOTIFICATION FORM


Sex <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Length _____ cm	Weight _____ kg	Apgar Scores <input type="checkbox"/> 1 min <input type="checkbox"/> 5 min <input type="checkbox"/> 10 min	Head circumference _____ cm
For additional neonate information, please use page 4 (please provide copies of relevant documentation)				
<b>11. INFANT INFORMATION (after birth)</b>				
Age (months) <input type="text"/> _____				
<b>11.1 Breastfeeding</b> Is the infant breast-fed? <input type="checkbox"/> Yes, continues <input type="checkbox"/> Has been weaned _____ (DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown				
<b>11.2 Current status of infant:</b> <input type="checkbox"/> Thriving, no medical or developmental problem or congenital abnormality (Section 11.3 and 11.4 not applicable) <input type="checkbox"/> Medical or developmental problems or congenital abnormalities <input type="checkbox"/> Deceased (Date or age at death, cause of death, please provide autopsy result) _____ _____ _____				
<b>11.3 Developmental history:</b> Has the infant shown any evidence of developmental delay? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <i>(If yes, please specify the type of delay)</i> <input type="checkbox"/> Motor development (Specify details if known) _____ _____ <input type="checkbox"/> Language development (Specify details if known) _____ _____ <input type="checkbox"/> Social/emotional development (Specify details if known) _____ _____ <input type="checkbox"/> Other (Specify details) _____ _____ _____				

	<b>Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche</b>	<b>SOP 04</b>	<b>Rev. 0</b>
			<b>16 Ottobre 2023</b>
		<b>Pagina 28 di 31</b>	



**PREGNANCY NOTIFICATION FORM**

<b>11.4 Infant history:</b>			
Has the infant experienced serious infection requiring hospitalization?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unknown
If yes, please specify the infection (site, organism), treatment and outcome: _____			
_____			
Is there evidence the infant is immunocompromised?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unknown
If yes, please provide details: _____			
_____			
Has the infant had other relevant illness, surgeries or hospitalizations?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unknown
If yes, please specify illness (diagnosis), when it began, treatment, outcome: _____			
_____			
Have any congenital malformations been diagnosed since birth?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unknown
If yes, please provide details: _____			

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 29 di 31	



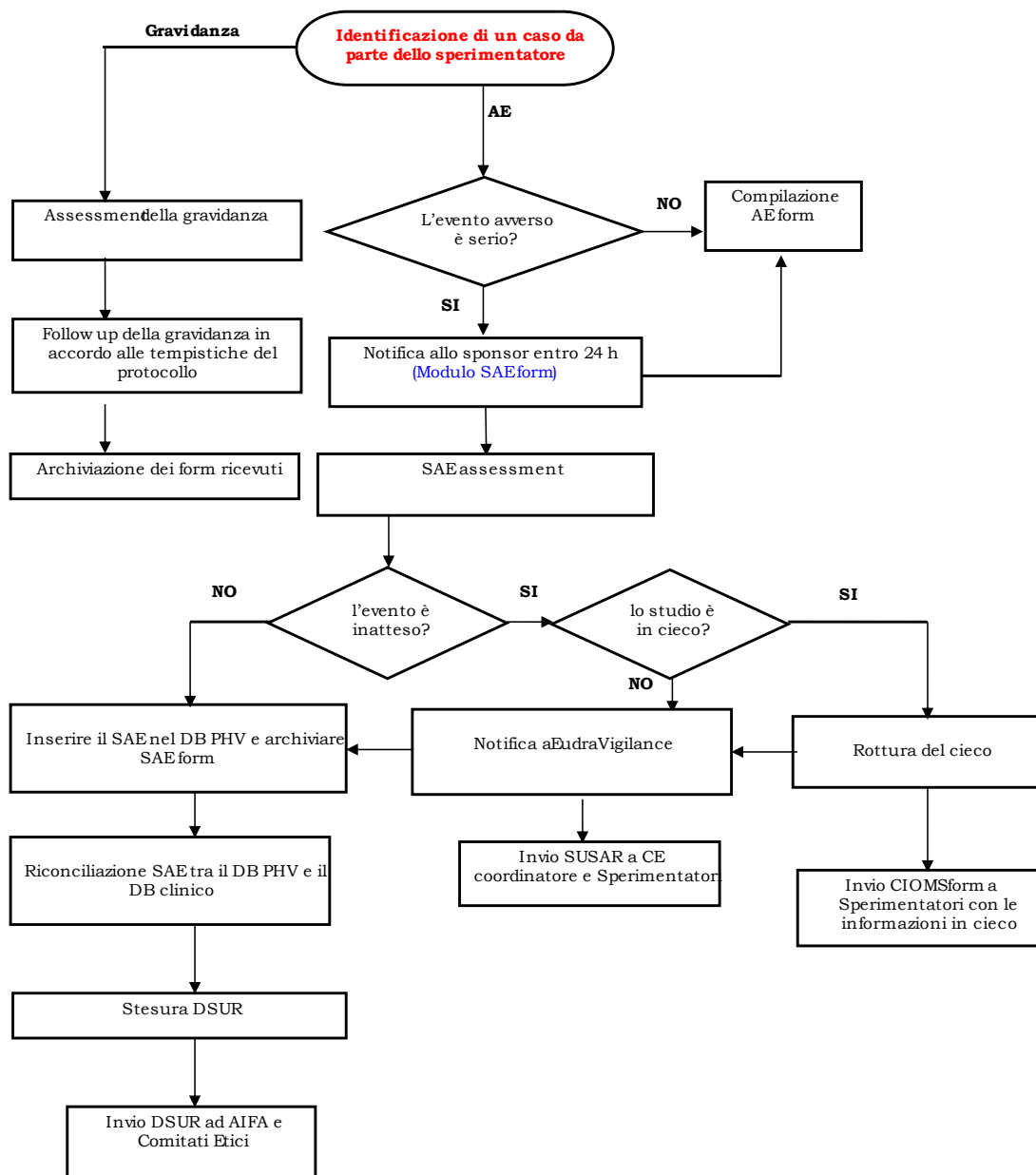
**PREGNANCY NOTIFICATION FORM**

<hr/>
<b>12. ADDITIONAL INFORMATION/NARRATIVE</b>
<b>13: REPORTER</b>
Last Name: _____ <b>First-Name:</b> _____ City: _____ Country: _____  Physician? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No                      If No, please specify: _____                      Contact details <b>Signature:</b> _____ <b>Date:</b> _____                      Telephone nr: _____  _____                      _____
<b>14: FOR ISG ONLY</b>
This report was received by: <b>Last Name:</b> _____ <b>First-Name:</b> _____                      Date of receipt: _____  <b>Signature:</b> _____ <b>Date:</b> _____  _____                      _____


Please send this form to I.S.G. Italian Sarcoma Group ETS Clinical Trial Pharmacovigilance Office.  
Email: [clinicaltrials@italiansarcomagroup.org](mailto:clinicaltrials@italiansarcomagroup.org)

### ALLEGATO 3

#### DIAGRAMMA DI FLUSSO



Questo diagramma di flusso illustra il quadro decisionale che gli investigatori e il personale di

	Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche Farmacologiche	SOP 04	Rev. 0
			16 Ottobre 2023
		Pagina 31 di 31	

**ricerca dovrebbero seguire per valutare AE e SAE e per determinare se l'evento richiede un'ulteriore segnalazione accelerata.**

**Nota: ISG/medico coordinatore dello studio non possono declassare la valutazione del PI**