

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 2198 DEL 25/11/2022

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO FOR-PROFIT " PROPORZIONE DI MALATTIA NON ADEGUATAMENTE CONTROLLATA E STRATEGIA DI TRATTAMENTO NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, IBD)" E APPROVAZIONE CONTRATTO

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2022 Numero Proposta: 2431/22

Il Dirigente, Direttore f.f. dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore f.f. dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31.03.2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23.12.2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell’Azienda ULSS 7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l’applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l’istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “da professionalità multidisciplinari appartenenti all’ambito sanitario, epidemiologico –statistico, etico-giuridico e organizzativo –gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05.08.2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/5/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l’attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09.09.2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23.12.2016.

Rilevato che:

- in data 10/05/2022, ns. prot. n. 4271, la società AbbVie ha richiesto al Comitato Etico di Vicenza la pertinente autorizzazione ad effettuare la sperimentazione clinica dal titolo “ *Proporzione di malattia non adeguatamente controllata e strategia di trattamento nelle malattie infiammatorie intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD)*”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione all’esecuzione dello studio clinico for-profit “ <i>Proporzione di malattia non adeguatamente controllata e strategia di trattamento nelle malattie infiammatorie intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD)</i> ” e approvazione contratto
Protocollo	IBD-PODCAST ITALIA
Strutture interessate	U.O.S.D. Endoscopia Digestiva P.O. Santorso
Sperimentatori	dr. Antonio Ferronato – dirigente medico dell’U.O.S.D. Endoscopia digestiva P.O. Santorso
Promotore	AbbVie srl – Sede Legale in Campoverde di Aprilia (LT) – Strada Regionale, 148 Pontina km

	52
CRO	Full CRO srl e OPIS srl

- è stato individuato, quale Responsabile della sperimentazione clinica presso questa Azienda, il dr. Antonio Ferronato, – Dirigente medico dell’U.O.S.D. di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso;
- in data 15/05/2022, ns. prot.n. 4271, il dr. Antonio Ferronato ha chiesto la valutazione e l’autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale in data 23.08.2022, nella sua composizione prevista dalla deliberazione 316/2017, nelle more del suo aggiornamento intervenuto in data 09.09.2022, ha verificato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06/09/2022, nota ns. prot. 80196 del 14/09/2022, ha espresso il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico in oggetto presso l’U.O.S.D. di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso;
- trattasi di uno studio for-profit, osservazionale non interventistico e multicentrico condotto sul territorio italiano, che consiste in una valutazione trasversale ed una revisione retrospettiva della cartelle cliniche di pazienti ambulatoriali con diagnosi confermata di malattia infiammatoria intestinale (Inflammatory Bowel Disease, IBD) da almeno 1 anno al momento dell’arruolamento;
- tale ricerca si propone di valutare la proporzione di pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa (IBD) non adeguatamente controllata e descrive l’impatto sulla qualità di vita associato alla malattia controllata e alla malattia non adeguatamente controllata;
- lo studio prevede l’arruolamento di circa n. 10 pazienti da parte di ogni centro clinico;
- trattandosi di studio osservazionale, non interventistico, non è prevista una copertura assicurativa a carico della società AbbVie, come da Determinazione dell’AIFA del 20 marzo 2008;
- l’introito totale per paziente arruolato, completato e valutabile, corrisponde ad € 375,00 (+IVA se applicabile) per un totale di circa 10 pazienti (per ulteriori dettagli si rinvia all’accordo allegato alla presente proposta);
- il Contratto, allegato alla presente proposta, per la gestione degli aspetti economici inerenti la sperimentazione clinica, è redatto secondo la normativa vigente in materia;
- l’attività inerente lo studio in argomento sarà svolta, ai sensi dell’art.15 del Regolamento per lo svolgimento delle sperimentazioni (deliberazione del Direttore Generale n. 1477/2022), dal dr. Antonio Ferronato in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto. La stessa verrà remunerata con i proventi derivanti dalla sperimentazione secondo le indicazioni contenute nella deliberazione sopra citata che regola anche la gestione dei fondi per l’attribuzione dei compensi.

Per quanto sopra, il Direttore f.f. dell’U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare l’effettuazione dello studio clinico for-profit “*Proporzione di malattia non adeguatamente controllata e strategia di trattamento nelle malattie infiammatorie intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD)*” presso l’U.O.S.D di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso il cui sperimentatore principale è il dr. Antonio Ferronato e di approvare il contratto con la Società AbbVie, Promotore dello studio in questione.

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06.09.2022 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità del dr. Antonio Ferronato, Dirigente medico dell'U.O.S.D. di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso;
3. di dare atto che il dr. Antonio Ferronato è autorizzato a svolgere l'attività di ricerca in orario aggiuntivo oltre a quello istituzionalmente dovuto;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
5. di approvare il contratto tra l'Azienda ULSS7 Pedemontana e la società AbbVie che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
6. di precisare che l'introito totale per paziente arruolato, completato e valutabile è pari ad € 3.750,00 + I.V.A , ovvero 375,00 € per 10 pazienti;
7. di precisare che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS7 Pedemontana;
8. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
9. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale

dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

Non-Interventional Study (Non-PMOS)

Protocol

Title	IBD-PODCAST Italy Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD.
Date of Last Version of Protocol	20 SEP 2021
Sponsor (Responsible Party)	AbbVie

Confidential Information

No use or disclosure outside AbbVie is permitted without prior written authorization from AbbVie.

1.0 Synopsis

Title	<p>IBD-PODCAST Italy Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD.</p>
Sponsor (Responsible Party)	<p>AbbVie</p>
Rationale and Background	<p>Ulcerative Colitis (UC) and Crohn’s disease (CD) are inflammatory bowel diseases (IBD) characterized by chronic inflammation of the digestive tract. Increasing evidence highlights the unmet need of both diseases. Limited efficacy of currently available treatment options as well as improper management can lead to inadequate disease control and subsequently to the accumulation of intestinal damage and serious long-term consequences^{1,2}. Moreover, inadequately controlled IBD can have a substantial negative impact on quality of life as well as on work productivity and activities of daily life. Apart from health consequences on an individual patient level, active/inadequately controlled IBD is also associated with a considerable societal and economic burden³.</p> <p>The number of available medical treatment options has increased in recent years⁴. Despite the demonstrated efficacy of biologic agents, approximately 40% of patients show an inadequate response. Surgical resection represents an additional, albeit suboptimal therapeutic option for certain IBD patients, especially relevant for patients with complications or treatment refractory disease.</p> <p>Furthermore, much work has been focused on the development of disease monitoring techniques and potential therapy decision guiding tools, for example laboratory markers or invasive and non-invasive imaging techniques⁵.</p> <p>This goes along with the development of disease management recommendations advocating for a treat to target (T2T) approach, characterized by setting predefined treatment targets and following them in a stringent manner. The STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) publication by the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) represents a key document which has recently been updated (STRIDE-II)^{6,7}. A central component of STRIDE-II is the definition of criteria, targets and cut-off values to assess treatment success. If these predefined targets are not met within a given period, changes in treatment should be considered. The timing of reaching the targets is dependent on the specific treatment option and its onset of action. Therefore, the duration since onset of treatment and assessment of</p>

	<p>target achievement was defined. In addition, short-, intermediate-, and long-term targets were defined.</p> <p>However, the degree of implementation of this T2T approach in clinical practice is assumed to vary highly within and among countries.</p> <p>Considering these developments, a number of important questions arise. First, while it is generally accepted that a considerable proportion of IBD patients do not achieve the above-mentioned treatment targets, there are currently limited data i) on the proportion of UC and CD patients that achieve the suggested targets in daily practice ii) that describe the impact of not achieving the suggested targets on the quality of life of patients. Furthermore, the economic burden of inadequate or adequate disease control classified based on treatment target achievement has not been described. Secondly, although guidelines for treatment targets, goals, and monitoring practices do exist, the real-world usage of such monitoring practices and their impact on therapy adjustments is not well known. There are currently very limited data on i) which indicators of disease state are routinely assessed in daily clinical practice, ii) whether red flags in such indicators (i.e. values outside of the treatment targets as defined in the STRIDE-II recommendations) lead to further use of diagnostic procedures or therapeutic adjustments, and if yes iii) which monitoring practices frequently function as triggers for adjustments in monitoring or therapy and which do not. Lastly, given the increasing amount of routinely used therapies, there is a lack of knowledge regarding the sequencing of different treatment modalities. As a result, there is very limited data to identify and highlight unmet needs in the current standard of care.</p> <p>Aim of the proposed observational study is to apply the STRIDE-II recommendations and treatment targets in a real-world setting to assess the proportion of inadequate disease control within the UC and CD patient population in daily clinical practice, and the associated impact on QOL and economic burden. The study steering committee defined red flags indicative of inadequate disease control based on the STRIDE-II treatment targets. The study comprises of a retrospective chart review, and cross-sectional physician and patient completed assessments.</p>
<p>Research Question</p>	<ul style="list-style-type: none"> • What is the proportion of Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC) outpatients who are not adequately controlled in private practices, centers and hospitals treating IBD patients? • What are the patient characteristics, treatment patterns, healthcare resource utilization and quality of life of CD/UC

	<p>outpatients with inadequate disease control and adequate disease control?</p>
<p>Objectives and Variables</p>	<p>Primary objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To estimate the proportion of CD or UC outpatients in private practices, centers and hospitals treating IBD patients not adequately controlled within each patient population and to describe the associated impact on quality of life of controlled and inadequately controlled CD or UC. <p>Secondary Objectives (addresses UC and CD in a separate manner):</p> <ul style="list-style-type: none"> • To describe the economic burden of inadequate or adequate disease control (health care resource utilization [HCRU], associated costs, and work productivity) • To characterize outpatients with inadequate or adequate disease control (e.g. demographics, clinical presentation, comorbidities, current treatment, etc.) • To estimate the proportion of CD/UC outpatients not adequately controlled among targeted immunomodulator (TIM) experienced, TIM-naïve patients • To describe the characteristics and duration of patient an health care practitioner (HCP) reported inadequate disease control • To describe differences in patient-reported, HCP-reported, and red flag(s)-indicated inadequate disease control • To describe IBD disease monitoring in daily clinical practice [laboratory tests, endoscopy, magnetic resonance enterography (MRE), intestinal ultrasound (IUS), etc.] • To describe response to newly discovered red flags at patient visit (treatment adjustment or monitoring strategies) to assess treat-to target implementation in daily clinical practice • To characterize HCP-reported CD/UC treatment history including i) Targeted-Immunomodulator (TIM) use since diagnosis; ii) Corticosteroid use in the previous 12 months <p>Exploratory Objectives (addresses UC and CD in a separate manner):</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate alternative criteria for inadequate control identification • To estimate the proportion of CD/UC patients with bowel urgency

	<ul style="list-style-type: none"> • To estimate the proportion of UC patients with abdominal pain • To estimate the proportion of CD/UC patients with severe fatigue • To describe the work productivity impairment of inadequate or adequate disease control in CD/UC patients • To estimate the IBD Disk assessment for CD/UC patients • To estimate the proportion of patients who fall into the following disease activity subgroups among the study population (i) symptomatic – inflammatory active, (ii) symptomatic – inflammatory inactive, (iii) asymptomatic – inflammatory active, (iiii) asymptomatic patients with unknown inflammatory activity iv) asymptomatic – inflammatory inactive
	<p>Primary Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inadequate disease control (yes/no) in CD at index, described as patients with presence of red flag(s) indicative of inadequate disease control • Inadequate disease control (yes/no) in UC at index, described as patients with presence of red flag(s) indicative of inadequate disease control • SIBDQ scores among CD patients not adequately controlled, patients adequately controlled at index. • SIBDQ scores among UC patients not adequately controlled, patients adequately controlled at index. <p>Secondary Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD/UC-related HCRU in 12 months prior to index <ul style="list-style-type: none"> ○ Number of out-patient visits (by reason & staff member seen) ○ Number of emergency room visits ○ Number and length of hospital admissions (by elective/non elective) ○ Number and type of surgeries ○ Number of sick leave days ○ Number and type of CD/UC TIM-therapies • Assessment of patient self-reported inadequate disease control at index (Yes/No) • Number and distribution of reasons for self-reported inadequate disease control at index

	<ul style="list-style-type: none"> • Duration of patient self-reported inadequate disease control at index • Assessment of clinician reported inadequate disease control at index (Yes/No) • Number and distribution of reasons for clinician-reported adequate/ inadequate disease control at index • Duration of clinician reported inadequate disease control at index • Number, dose and type of corticosteroids prescribed in 12 months prior to index • Number of TIM received from diagnosis of CD/UC to index • Sequencing of TIM from diagnosis of CD/UC to index • Type of treatment adjustments made or scheduled at index • Type of monitoring procedures performed or scheduled at index • WPAI score at index • FACIT-F score at index • Comorbidities <p>Exploratory Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal pain for UC • Stool urgency • IBD Disk • Assessment of subgroup assignment at index according to red flag parameters (Yes/No) <ul style="list-style-type: none"> ○ with clinical disease activity and objective indicators of inflammation ○ with clinical disease activity but without objective indicators of inflammation ○ without clinical disease activity but with objective indicators of inflammation ○ without clinical disease activity and without objective indicators of inflammation ○ without clinical disease activity and unknown objective indicators of inflammation
<p>Study Design</p>	<p>Overall Study Design:</p> <p>This is a non-interventional, multi-center observational study with a cross-sectional and retrospective assessment focusing on collecting real-world data on the treatment situation of IBD patients and the disease burden of IBD.</p> <p>Inadequate disease control will be determined at index date using red flags indicative of symptomatic disease and/or active inflammation according to the recently published STRIDE-II</p>

	<p>recommendations⁶. The index date on patient-level is defined as the date of the single visit of the cross-sectional assessment.</p> <p>There are no protocol-mandated tests, procedures, or clinic visits for this study. The prescription of a treatment regimen and assessments are at the discretion of the physician in accordance with local clinical practice, international guidelines and/or label, is made independently from this observational study and precedes the decision to offer the patient the opportunity to participate in this study.</p> <p>This study will be run as individual studies in multiple countries. Core objectives and endpoints are identical among these studies. A post-hoc multi-country data synthesis is planned.</p> <p>Inclusion/Exclusion Criteria for study population:</p> <p>Patients are eligible for observation in this cohort if the following applies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 19 years of age at the time of enrolment • Confirmed diagnosis of UC or CD ≥ 1 year prior to enrolment including documentation at the site • Willing and able to provide informed consent • Willing and able to read, understand and complete the patient study materials. <p>Patients are not eligible for observation in this cohort if the following applies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <12 months documentation available in medical records • Patients who are currently receiving treatment with any investigational drug/device/intervention • Diagnosis of IBDU (IBD unclassified) • History of proctocolectomy
<p>Sample size and Justification</p>	<p>In total approximately 200-250 subjects are planned to be included, 100-125 with CD and 100-125 with UC, which will be analyzed separately.</p> <p>The first primary objective is to estimate the proportion of outpatients not adequately controlled. For sample size planning, the conservative assumption is made that this proportion is about 50%. With this assumption and 100-125 patients for each indication, the expected width of a two-sided 95% confidence interval (CI) is 9.8% or 8.7% respectively $\pm 6.2\%$, which is a reasonable precision of estimate.</p> <p>For the second primary objective, the mean SIBDQ score will be estimated with a two-sided 95% CI separately for controlled and inadequately controlled patients. Here, the assumption is made that 20% of the patients are inadequately controlled and 80% controlled. The expected width of the confidence interval will be ± 0.438 and</p>

	<p>±0.392 standard deviations (SD) in the inadequately controlled group (in case of 100 and 125 total patients respectively) and ±0.219 and ±0.196 SDs in the controlled group. E.g., with a SD of 15 score points, the size of the CI would be ±6.6/5.9 (inadequately controlled patients) and ±3.3/2.9 (controlled patients).</p>
<p>Statistical methods</p>	<p>Analysis will be descriptive in nature and will be performed separately for CD and UC patients. Continuous variables will be described by the number of observations (n), mean, standard deviation (SD), median, lower quartile, upper quartile, minimum, and maximum. Categorical variables will be described as the total number and percentage of patients of the total study population, excluding any missing data (number of missing data will be reported). Two-sided 95% confidence intervals (CIs) for means and percentages will be presented where described below. The first primary endpoint pertaining to assessment of inadequate disease control will be described with the number of observations (n) and percent with two-sided 95% confidence intervals. The second primary endpoint pertaining to SIBDQ score will be described by the n, mean, SD, median, lower quartile, upper quartile, and minimum, and maximum values with two-sided 95% confidence intervals for the mean. Exploratory variables will be used to assess alternative cut-offs, criteria and combinations of red-flag definitions. These exploratory variables are not yet defined by STRIDE and/or the steering committee as part of the core decision criteria for inadequate disease control. However, they are identified as important aspects of disease activity, e.g. urgency for CD and UC and abdominal pain for UC. Summary measures of IBD-related HCRU will be calculated over the 12-month period prior to index and will be presented overall and as an annualized figure. Costs will be calculated using reference costs sourced from each participating country. Analyses for validated instruments will adhere to the licensed scoring manual. All patients with available values will be included in the analysis. No imputation for missing values will be done. This study will be run as individual studies in multiple countries. Core objectives and endpoints are identical among these studies. A post-hoc multi-country data synthesis is planned once individual studies are finalized.</p>

Confidential Information

No use or disclosure outside AbbVie is permitted without prior written authorization from AbbVie.

2.0

Abbreviations

AP	Abdominal Pain
BMI	Body Mass Index
CD	Crohn’s disease
CI	Confidence Interval
CRO	Clinical research operator/operations
CRP	C-reactive protein
EC	Ethics Committee
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
fCal	Fecal calprotectin
HBI	Harvey Bradshaw Index
HCP	Health Care Provider
HCRU	Health Care Resource Utilization
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukin
IOIBD	International Organization for the Study of IBD
IUS	Intestinal ultrasound
JAK	Janus kinase
MRE	Magnetic resonance enterography
RB	Rectal Bleeding
PRO	Patient-Reported Outcome
pSCCAI	Patient Simple Clinical Colitis Activity Index
SD	Standard Deviation
SF	Stool Frequency

SIBDQ	Short inflammatory bowel disease questionnaire
T2T	Treat-to-target
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TIM	Targeted Immunomodulator
TNF	Tumor Necrosis Factor
UC	Ulcerative Colitis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

3.0 Table of contents

Content

1.0	Synopsis.....	2
2.0	Abbreviations.....	9
3.0	Table of contents	11
4.0	Background and Rationale	14
4.1	Background	14
4.2	Rationale	16
5.0	Research Question, Objectives and Endpoints.....	17
5.1	Research Question	17
5.2	Study Objectives	18
5.2.1	Primary Objective.....	18
5.2.2	Secondary Objectives.....	18
5.2.3	Exploratory Objectives.....	19
5.3	Study Variables.....	19
5.3.1	Primary Variable.....	19
5.3.2	Secondary Variables.....	20
5.3.3	Exploratory Variables.....	21
6.0	Study Design.....	23
6.1	Overall Design	23
	Figure 1: Overall study design and assessments	24
6.1.1	Definition of red flags indicative of inadequate disease control.....	24
	Figure 2: Treatment targets defined by STRIDE-II ⁶	25
	Table 1 – Treatment phases according to substance used for CD (continued treatment)	27
	Table 2 – Treatment phases according to substance used for UC (continued treatment)	28
	Table 3 – Red flags indicative of inadequate disease control and their definitions/cut-offs for Crohn’s disease.....	29
	Table 4 – Red flags indicative of inadequate disease control and their definitions/cut-offs for ulcerative colitis.....	31
6.2	Study Population.....	32

6.2.1	Inclusion Criteria	32
6.2.2	Exclusion Criteria.....	32
6.3	Study Duration	33
6.4	Termination Criteria.....	33
6.5	Investigator Selection Criteria.....	33
7.0	Data Management	34
7.1.1	Data Source	34
7.1.2	Data Collection.....	34
7.1.3	Standardized Assessment Tools (Appendix C)	36
7.1.4	Data Documentation Schedule	37
Table 5 - Data Documentation Schedule.....		38
7.1.5	Data Collection Methods	39
8.0	Statistical Methods, Sample Size and Analysis Plan	39
8.1	Analysis Populations	39
8.2	Sample Size and Justification	39
8.3	Statistical Analysis Plan	41
8.3.1	General Approach	41
8.3.2	Primary Analysis	41
8.3.3	Secondary Analysis.....	41
8.3.4	Exploratory Analysis.....	41
8.3.5	Subgroup and/or Sensitivity Analysis	42
8.4	Quality Control.....	42
8.5	Limitations of the Research Methods.....	42
9.0	Study Conduct	43
9.1	Responsibilities Within the Study	43
9.2	Protection of Human Subjects	43
9.3	Patient Information/Informed Consent.....	44
10.0	Safety Reporting	44
10.1	Adverse Event Definition	45
10.2	Serious Adverse Event Definition.....	46
10.3	Serious and Nonserious Adverse Event Reporting	47
10.4	Patient Reported Outcomes and/or Quality of Life Questionnaires	47

11.0	Pregnancy	48
12.0	Product Complaint	48
12.1	Definition.....	48
12.2	Complaint Reporting.....	49
13.0	Privacy and Confidentiality	49
13.1	Data De-Identification.....	49
13.2	Data Storage and Access.....	50
13.3	Reports and Publications	50
14.0	References.....	51
15.0	Appendices.....	54
15.1	Appendix A - Study or Country Information Page.....	54
15.2	Appendix B - Extraintestinal Manifestations and Comorbidity	56
15.3	Appendix C - Patient Reported Outcomes	57
15.4	Appendix D - History of Ammendments.....	58

4.0 Background and Rationale

4.1 Background

Ulcerative colitis (UC) and Crohn’s disease (CD) are inflammatory bowel diseases (IBD) characterized by chronic inflammation of the digestive tract. The worldwide prevalence of IBD has been increasing in recent years. For Western Europe, prevalence estimates for UC range from 43.1 to 412.0 per 100,000 and prevalence estimates for CD range from 28.2 to 322.0 per 100,000. While UC usually affects the colon and the rectum, CD may cause inflammation in any segment of the gastrointestinal tract. Gastrointestinal symptoms of both diseases include abdominal pain and diarrhea, which might be mixed with blood. Additionally, both UC and CD cause extraintestinal manifestations, affecting the eyes, joints, skin, blood, and endocrine system, among others. Increasing evidence highlights the unmet need of both diseases. Limited efficacy of currently available treatment options and improper management (e.g. delay in monitoring and/or treatment decisions) can lead to inadequate disease control and subsequently to the accumulation of intestinal damage and serious long-term consequences such as hospitalization, surgery, and disability^{1,2}. Complications of CD include intestinal obstruction, fistulae, abscesses, perforation, and intestinal cancers, while intestinal complications of UC include dilation of the colon and colon cancer. While certain complications resulting in surgical procedures such as fistulas, strictures, abscesses, and perforations are more commonly observed in CD, both disease entities can lead to irreversible bowel damage and even malignancies. Moreover, inadequately controlled IBD can have a substantial negative impact on quality of life as well as work productivity and activities of daily life. Apart from health consequences on an individual patient level, active/inadequately controlled IBD is also associated with a considerable societal and economic burden³. According to the Global Burden of Disease study, IBD caused 1.02 million years lived with disease (YLD) and 23.2 disability adjusted life years (DALY) per 100,000 population in 2017³.

Early medical treatment options include aminosalicylates (primarily for UC), nutritional therapy (primarily for CD), corticosteroids as well as immunomodulators such as

thiopurines or methotrexate. The next step in the therapy algorithm currently includes a variety of targeted immunotherapies [EMA approved TIMs are: anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies, anti-interleukin (IL) 12/IL23, and integrin antagonists for CD; anti-TNFs, anti-IL12/IL23, and integrin antagonists, and pan-Janus kinase (JAK) inhibitors for UC]⁴. Surgical resection represents a therapeutic option in both CD and UC. However, apart from a specific subpopulation of CD patients with isolated ileocaecal manifestation, it is reserved for patients with complications or treatment refractory disease. Unlike earlier assumptions, surgical resection does not prevent the disease from recurring⁵. Also, proctocolectomy cannot reliably cure UC, with a significant number of patients being affected by post-operative complications such as pouchitis⁴.

Alongside the increase in potential therapeutic options and ongoing development of additional treatments for UC and CD, much work has been focused on the establishment and evaluation of disease monitoring tools and techniques, their use as objective markers for active inflammation and for potential therapeutic decision making in a treat-to-target context⁵. Amongst these monitoring techniques are laboratory markers [C-reactive protein (CRP), fecal calprotectin (fCal)] as well as invasive (endoscopy including histology), and non-invasive imaging techniques (IUS, MRE), each coming with its own strengths and weaknesses.

In light of this expansion in both pharmacological treatment options as well as monitoring techniques, the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) has developed evidence-based recommendations regarding therapeutic targets for T2T-strategies in IBD⁷. In a recent update of this guideline (STRIDE-II), short-term targets (clinical response), intermediate targets (clinical remission, normalization of inflammatory markers) as well as long-term treatment targets (endoscopic healing, normalized quality of life and absence of disability) were identified. STRIDE-II suggests cut-off values for the specified treatment targets for both CD and UC. If the targets are not reached within a pre-defined period a change in treatment should be considered. The timing of reaching the targets is dependent of the specific treatment. This led to treatment-specific guidance on how many weeks should be allowed between the

initiation of treatments and the subsequent assessment of the treatment targets (see Table 1 and 2).

In STRIDE-II, CD symptom relief is considered an important short-term and intermediate goal, endoscopic healing was defined as suitable as a long-term goal. Symptom relief is defined by patient reported outcomes (PRO-2), which reflect the sum of weighted daily stool frequency and abdominal pain items from the CDAI score. Additionally, STRIDE-II defines biochemical markers for intermediate targets, fecal calprotectin (fCal) and CRP. The restoration of quality of life and the reduction in disability are long-term treatment targets for CD, which can be assessed for example by sIBDQ and WPAI (see Table 3).

For UC short- and intermediate treatment targets also include patient-reported outcomes (PRO-2), which include stool frequency and rectal bleeding, components of the Mayo score. For intermediate treatment targets additionally fCal and CRP-cut-off values are defined. Long-term treatment targets include endoscopy and quality of life (see Table 4).

4.2 Rationale

Considering these developments, a number of important questions arise. First, while it is generally accepted that a considerable proportion of IBD patients does not achieve the above-mentioned treatment targets there is currently no data i) on the proportion of UC and CD patients that achieve the suggested targets in daily practice; ii) that describe the impact of not achieving the suggested targets on the quality of life of patients.

Furthermore, the economic burden of inadequate or adequate disease control classified based on treatment target achievement has not been described.

The aim of this study is to apply the STRIDE-II recommendations and treatment targets in a real-world setting assessing the proportion of inadequate disease control within the UC and CD patient population in daily clinical practice, and the associated impact on QOL and economic burden.

The presence or absence of disease control on patient level will be assessed based on achievement of the STRIDE-II treatment targets. If patient- and HCP-reported disease control aligns with disease control assessment based on the treatment targets defined by STRIDE-II has not been described before.

While guidelines for treatment targets, goals, and monitoring practices do exist by now, the real-world usage of such monitoring practices and their impact on monitoring and treatment decision making is not well known. There is currently very limited data on i) which indicators of disease state are routinely assessed in daily clinical practice, ii) whether red flags in such indicators (i.e. values outside of the treatment goals) lead to further monitoring or therapeutic adjustments; and iii) in case of adjustments which monitoring practices frequently function as triggers for adjustments in monitoring or therapy and which do not.

It is therefore relevant to characterize the standard of care in context of the treat-to-target algorithm suggested by STRIDE-II.

Lastly, given the increasing amount of routinely used therapies, there is a lack of knowledge regarding the sequencing of different treatment modalities. Characterizing the sequence of treatment options used in daily clinical practice is an additional important component of this study.

5.0 Research Question, Objectives and Endpoints

5.1 Research Question

- What is the proportion of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) outpatients who are not adequately controlled in private practices, centers and hospitals treating IBD?
- What are the patient characteristics, treatment patterns, healthcare resource utilization and quality of life of CD/UC outpatients with inadequate disease control and adequate disease control?

5.2 Study Objectives

5.2.1 Primary Objective

- To estimate the proportion of CD or UC outpatients in private practices, centers and hospitals treating IBD patients not adequately controlled within each patient population and to describe the associated impact on quality of life of controlled and inadequately controlled CD or UC.

5.2.2 Secondary Objectives

- To describe the economic burden of inadequate or adequate disease control (health care resource utilization [HCRU], associated costs, and work productivity)
- To characterize outpatients with inadequate or adequate disease control (e.g. demographics, clinical presentation, comorbidities, current treatment, etc.)
- To estimate the proportion of CD/UC outpatients not adequately controlled among targeted immunomodulator (TIM) experienced, TIM-naïve patients
- To describe the characteristics and duration of patient or health care practitioner (HCP) reported inadequate disease control
- To describe differences in patient-reported, HCP-reported, and red flag(s)-indicated inadequate disease control
- To describe IBD disease monitoring in daily clinical practice [laboratory tests, endoscopy, magnetic resonance enterography (MRE), intestinal ultrasound (IUS), etc.]
- To describe response to newly discovered red flags at patient visit (treatment adjustment or monitoring strategies) to assess treat-to target implementation in daily clinical practice

- To characterize HCP-reported CD/UC treatment history including i) Targeted-Immunomodulator (TIM) use since diagnosis; ii) Corticosteroid use in the previous 12 months

5.2.3 Exploratory Objectives

Addresses UC and CD in a separate manner (if not otherwise mentioned):

- To evaluate alternative criteria for inadequate control identification
- To estimate the proportion of CD/UC patients with bowel urgency
- To estimate the proportion of UC patients with abdominal pain
- To estimate the proportion of CD/UC patients with severe fatigue
- To describe the work productivity impairment of inadequate or adequate disease control in CD/UC patients
- To estimate the IBD Disk assessment for CD/UC patients
- To estimate the proportion of patients who fall into the following disease activity subgroups among the study population (i) symptomatic – inflammatory active, (ii) symptomatic – inflammatory inactive, (iii) asymptomatic – inflammatory active, (iiii) asymptomatic patients with unknown inflammatory activity iv) asymptomatic – inflammatory inactive

5.3 Study Variables

5.3.1 Primary Variable

- Inadequate disease control (yes/no) in CD at index, described as patients with presence of red flag(s) indicative of inadequate disease control

- Inadequate disease control (yes/no) in UC at index, described as patients with presence of red flag(s) indicative of inadequate disease control
- SIBDQ scores among CD patients not adequately controlled, patients adequately controlled at index.
- SIBDQ scores among UC patients not adequately controlled, patients adequately controlled at index.

5.3.2 Secondary Variables

- CD/UC-related HCRU in 12 months prior to index
 - o Number of out-patient visits (by reason & staff member seen)
 - o Number of emergency room visits
 - o Number and length of hospital admissions (by elective/non elective)
 - o Number and type of surgeries
 - o Number of sick leave days
 - o Number and type of CD/UC TIM-therapies
- Assessment of patient self-reported inadequate disease control at index (Yes/No)
- Number and distribution of reasons for self-reported inadequate disease control at index
- Duration of patient self-reported inadequate disease control at index
- Assessment of clinician reported inadequate disease control at index (Yes/No)

- Number and distribution of reasons for clinician-reported adequate/ inadequate disease control at index
- Duration of clinician reported inadequate disease control at index
- Number, dose and type of corticosteroids prescribed in 12 months prior to index
- Number of TIM received from diagnosis of CD/UC to index
- Sequencing of TIM from diagnosis of CD/UC to index
- Type of treatment adjustments made or scheduled at index
- Type of monitoring procedures performed or scheduled at index
- WPAI score at index
- FACIT-F score at index
- Comorbidities (comprehensive list in Appendix B)

5.3.3 Exploratory Variables

- Abdominal pain for UC
- Stool urgency
- IBD Disk
 - Assessment of subgroup assignment at index according to red flag parameters (Yes/No)
 - with clinical disease activity and objective indicators of inflammation
 - with clinical disease activity but without objective indicators of inflammation

- without clinical disease activity but with objective indicators of inflammation
- without clinical disease activity and without objective indicators of inflammation
- without clinical disease activity and unknown objective indicators of inflammation

In addition to the variables above, demographics and clinical characteristics will also be described as appropriate.

- Gender
- Body mass index [BMI]
- Number and type of comorbidities
- Age at disease onset, diagnosis, and index date
- Smoking status and history
- Drinking habits
- Therapies received at index
- Disease presentation at diagnosis and index date (Montreal classification)
- HBI/partial Mayo score at index

6.0 Study Design

6.1 Overall Design

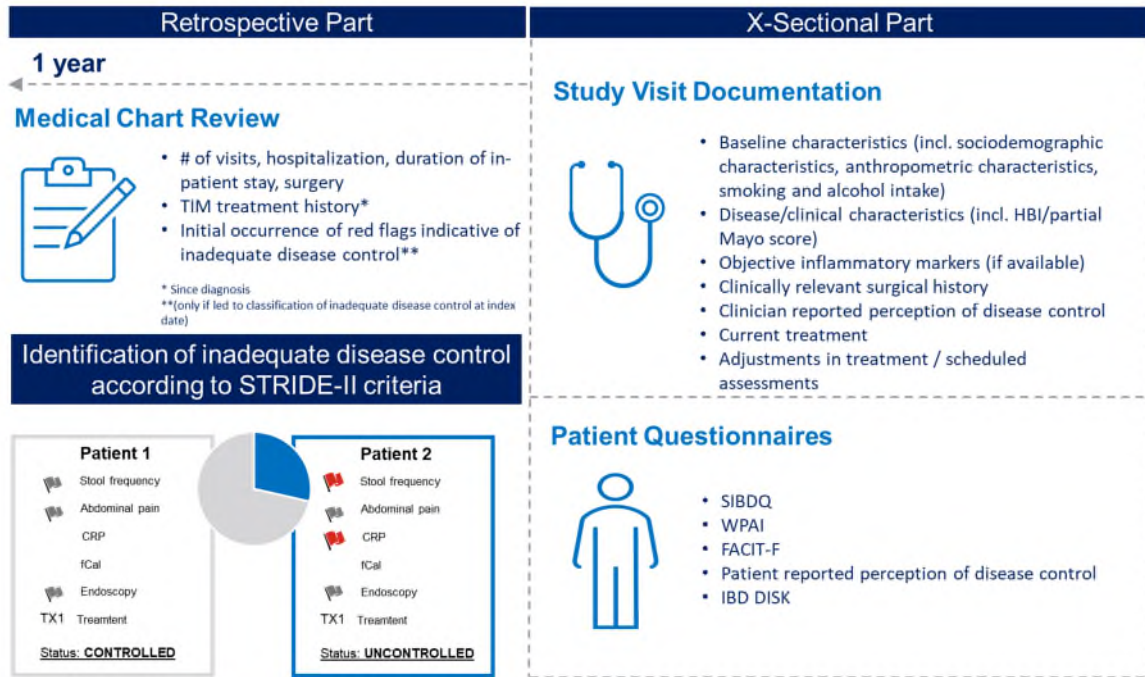
This is a non-interventional, multicenter study with a cross-sectional and retrospective perspective. The study population includes adult CD/UC outpatients in private practices, centers and hospitals treating IBD patients. The study comprises of a retrospective chart review, and cross-sectional physician and patient completed assessments.

Inadequate disease control will be determined at index date using red flag(s) indicative of symptomatic disease and/or active inflammation based on the recently published STRIDE-II recommendations⁶. Certain red flags are based on disease monitoring tools that in daily clinical practice is only used for a subset of patients (e.g. endoscopy, MRE, ultrasound), hence presence of inadequate disease control will be assessed based on the available information. The retrospective component of the study collects data on HCRU within the last 12 months, treatment history and initial occurrence of red flags that at index date led to classification of inadequate disease control.

There are no protocol-mandated tests, procedures, or clinic visits for this study. The prescription of a treatment regimen and assessments are at the discretion of the physician in accordance with local clinical practice, international guidelines and/or label, is made independently from this observational study and precedes the decision to offer the patient the opportunity to participate in this study.

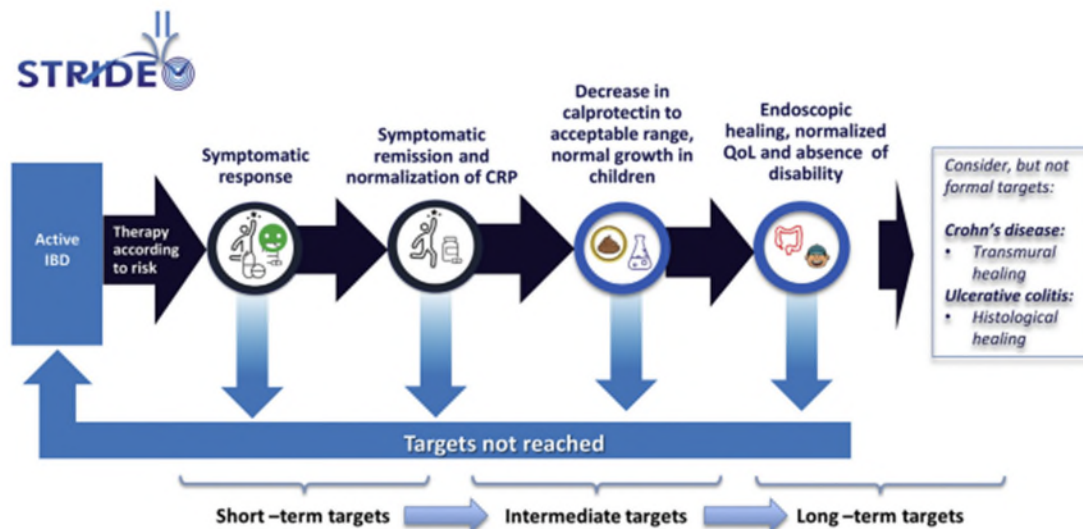
This study will be run as individual studies in multiple countries. Core objectives and endpoints are identical among these studies. A post-hoc multi-country data synthesis is planned.

Figure 1: Overall study design and assessments.



6.1.1 Definition of red flags indicative of inadequate disease control

Figure 2: Treatment targets defined by STRIDE-II⁶.



The specific red flags used in this study as well as their respective cut-off values were defined by a steering committee consisting of international IBD experts. The red flags are based on the treatment target recommended by STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in IBD). STRIDE was initiated by the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) and suggest treatment targets for IBD utilizing a “treat-to-target” clinical management strategy. The group agreed on treatment target recommendations for both CD and UC. These recommendations include symptomatic parameters for short-term, symptoms and biochemical parameters for intermediate and quality of life and imaging for long-term therapeutic targets (see Figure 2). Applicability of short-, intermediate-, and long-term targets is based on the duration of treatment with a specific IBD medication

The red flags for CD and UC and their corresponding cut-off values to be applied in this study are shown in tables 3 and 4, respectively. The members of the steering committee confirmed i) that the targets, most of which are already clearly defined in STRIDE-II can be leveraged to assess inadequate control in this study setting ii) the scientific relevance of

this study to evolve the standard of care, including T2T implementation. The experts indicated that applying STRIDE-II targets in this study setting would require minor adjustments to enable applicability in a real-world study:

Certain red flags on their own will function as indicators of inadequate disease control, while others [e.g., fecal calprotectin (fCal)] should not lead to classification of inadequate control on their own, but in combination with absence of clinical remission.

The duration of continued treatment with a specific IBD medication determines if short-, intermediate-, or long-term targets/red flags (Tables 1 and 2) are applied for any individual subject.

In a setting where multiple IBD treatments are used, which would lead to differences in applicability of short- intermediate, long-term targets, the more stringent time frames for red flags (short-term, intermediate, long-term) will be applied.

Not all potential red flags are assessed at each patient visit in daily clinical practice (e.g. signs of disease activity based on endoscopy, ultrasound, MRE, CRP, fCal). Assessment of disease control in this study will be assessed based on the available information, while disease monitoring in daily practice will be described in addition.

Table 1 – Treatment phases according to substance used for CD (continued treatment)

	Short- term (weeks)	Intermediate (weeks)	Long- term (from week)
Systemic steroids	0-7	8-12	13
Budesonide	0-9	10-14	15
Thiopurines	0-16	17-23	24
Methotrexate	0-14	15-23	24
Anti-TNF	0-10	11-16	17
Vedolizumab	0-16	17-23	24
Ustekinumab	0-13	14-18	19

Table 2 – Treatment phases according to substance used for UC (continued treatment)

	Short- term (weeks)	Intermediate (weeks)	Long- term (from week)
Systemic steroids	0-7	8-10	11
Locally active steroids	0-8	9-12	13
Oral 5-ASA	0-9	10-12	13
Thiopurines	0-14	15-19	20
Anti-TNF	0-11	12-13	14
Vedolizumab	0-14	15-17	18
Tofacitinib	0-10	11-13	14
Ustekinumab	0-13	14-18	19

Table 3 – Red flags indicative of inadequate disease control and their definitions/cut-offs for Crohn’s disease

Short- term red flag	
Failure to achieve clinically meaningful improvement	At the discretion of the physician (point of reference: <50% reduction of AP/SF since therapy initiation)
Intermediate red flags	
Failure to achieve clinical remission*	PRO-2 stool frequency score >3 OR PRO-2 abdominal pain score >1 OR Harvey-Bradshaw Index >4
Failure to achieve CRP normalization*	CRP > 5 mg/dl [#]
Failure to achieve sufficient fCal reduction*	fCal > 250 µg/g [#]
Systemic steroid overuse	Prolonged (> 6 weeks) administration of prednisolone ≥ 10 mg/d (or equivalent) OR > 1 steroid course under the current therapy within the previous 12 months
Long- term red flags**	
Failure to achieve endoscopic remission	Endoscopic detection of ulcers and or inflammatory stenosis, fistula, or strictures ⁵
Impaired quality of life	SIBDQ < 50 points
MR(E) or ultrasound findings indicative of active disease	At the discretion of the physician (examples: bowel wall thickening, inflammatory stenosis, contrast enhancement, abscess, fistula, free abdominal fluid) ⁵
CD or treatment associated complications	Anemia (Hb <11 g/dl for females, <12 g/dl for males), clinically significant extraintestinal manifestations***, perianal disease, adverse events requiring treatment interruption or termination

**to indicate inadequate disease control both failure to achieve clinical remission and either CRP or fCal above the respective threshold must apply*

***intermediate red flags also apply*

****clinically significant EIM defined as an EIM needing a specific therapy of its own or one that has an independent negative impact on the patient's well-being/QoL as judged by the physician*

values acceptable within +/- 14 days of index date

§ report acceptable within +/-8 weeks of index date

Table 4 – Red flags indicative of inadequate disease control and their definitions/cut-offs for ulcerative colitis

Short- term red flag	
Failure to achieve clinically meaningful improvement	At the discretion of the physician (point of reference: <50% reduction of SF/RB criteria since therapy initiation)
Intermediate red flags	
Failure to achieve clinical remission*	Mayo stool frequency subscore >0 OR Mayo rectal bleeding subscore >0
Failure to achieve CRP normalization*	CRP >5 mg/dl [#]
Failure to achieve sufficient fCal reduction*	fCal >250 µg/g [#]
Systemic steroid overuse	Prolonged (> 6 weeks) administration of prednisolone ≥ 10 mg/d (or equivalent) OR > 1 steroid course under the current therapy within the previous 12 months
Long- term red flags**	
Failure to achieve endoscopic remission	Mayo ES >0 or conclusion at the discretion of the investigator in case of no explicit scoring [§]
Impaired quality of life	SIBDQ < 50 points
MR(E) or ultrasound findings indicative of active disease	At the discretion of the physician (examples: bowel wall thickening, inflammatory stenosis, contrast enhancement, free abdominal fluid) [§]
UC or treatment associated complications	Anemia (Hb <11 g/dl for females, <12 g/dl for males), clinically significant extraintestinal manifestations, adverse events requiring treatment interruption or termination

*** to indicate inadequate disease control both failure to achieve clinical remission and either CRP or fCal above the respective threshold must apply**

****intermediate red flags also apply**

*****clinically significant EIM defined as an EIM needing a specific therapy of its own or one that has an independent negative impact on the patient's well-being/QoL as judged by the physician**

values acceptable within +/- 14 days of index date

§ reports acceptable within +/-8 weeks of index date

6.2 Study Population

The IBD PODCAST study will enroll adults (≥ 19 years of age at enrolment), with a physician-confirmed diagnosis of Ulcerative Colitis (UC) or Crohn's Disease (CD) ≥ 1 year prior to enrolment.

This study plans to enroll approximately 200 patients in total, 100 CD and 100 UC patients.

6.2.1 Inclusion Criteria

Patients **are eligible** for observation in this cohort if the following applies:

- ≥ 19 years of age at the time of enrolment
- Confirmed diagnosis of UC or CD ≥ 1 year prior to enrolment including documentation at the site
- Willing and able to provide informed consent
- Willing and able to read, understand and complete the patient study materials.

6.2.2 Exclusion Criteria

Patients **are not eligible** for observation in this cohort if the following applies:

- < 12 months documentation available in medical records
- Patients who are currently receiving treatment with any investigational drug/device/intervention.
- Diagnosis of IBDU (IBD unclassified)
- History of proctocolectomy

6.3 Study Duration

This is an observational study comprising one single study visit. The enrolment period will be approximately 7 months.

6.4 Termination Criteria

AbbVie may terminate this study prematurely, either in its entirety or at any study site, for reasonable cause provided that written notice is submitted in advance of the intended termination. The investigator may also terminate the study at his/her site for reasonable cause, after providing written notice to AbbVie in advance of the intended termination.

Advance notice is not required by either party if the study is stopped due to safety concerns. If AbbVie terminates the study for safety reasons, AbbVie will immediately notify the investigator by telephone and subsequently provide written instructions for study termination.

6.5 Investigator Selection Criteria

Private practices, centers and hospitals qualified by training and experience in the management of patients with IBD will be selected to participate in this study.

It will be ensured that sites participating in the study are representative of the medical practice in the country, have the ability to conduct the study and their availability of the target patient population. All efforts will be made to ensure a representative sample of participating sites. The following will be considered: demographics, geography, center type, etc. The type of the participating treating institute will be documented in the electronic case report form (eCRF).

7.0 Data Management

7.1.1 Data Source

According to the requirements for non-interventional or observational studies, no additional diagnostic or monitoring procedures will be applied to the patients included in the study other than those which would ordinarily be applied in the course of the particular therapeutic strategy.

Source documents are defined as original documents. The investigator will document patient data in his/her own patient files which will serve as source data for the study. Data are collected from the source documents for each patient in the study, consisting of medical records containing demographic data, medical, treatment and diagnostic documentation, patient reported outcomes and laboratory assessments according to common practice.

The investigator(s)/institution(s) documents data in electronic case report forms (eCRFs) provided by AbbVie or its approved vendor. The ePROs will be completed by the patient at the single visit.

The investigator(s)/institution(s) will permit study-related monitoring, audits, independent ethics committee/review board (IEC/IRB) review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data documents.

7.1.2 Data Collection

According to the requirements for non-interventional or observational studies, no additional diagnostic or monitoring procedures will be conducted during patient visits other than those which would ordinarily be applied during the therapeutic strategy. Additional study-specific PROs will not interfere with routine office visits.

Documentation in electronic case report form (eCRF) format for the physician and for the patient will take place at one single visit, see **Error! Reference source not found..**

An overview on data to be collected throughout the study is summarized in Table 5.

After the patient has signed the informed consent, the following data will be documented in the eCRF, if available from the patient charts for the retrospective component of the study and based on assessments done in physicians' routine clinical practice.

7.1.2.1 Cross-sectional and Retrospective Data Components

The study will comprise of a single visit which aligns to routine clinical appointments. Data collection will include i) cross-sectional data collection through routine clinical assessments that will be performed at the study visit as well as patient and HCP questionnaires; and ii) retrospective chart review (For details see Table 5).

Patients are included in the study in a consecutive manner. Patient and HCP questionnaires will be provided and collected in electronic format by the local study team after written patient consent has been obtained the below data will be collected and documented in the eCRF.

The retrospective chart review will be conducted by a member of the local study team. Information will be entered into the eCRF.

The cross-sectional assessment includes the following clinician reported components:

- Sociodemographic, anthropometric characteristics, disease characteristics incl. HBI (CD) OR partial Mayo score (UC), and extraintestinal manifestations to characterize the patient population and assess presence of symptomatic red flags.
- Objective inflammatory markers and lab parameters if available (CRP, fCaI, endoscopy, histology, MRE, IUS) to assess presence of objective red flags. The assessments can be documented if samples taken / assessments performed in a time frame of +/- 2 weeks from index date.

- Treatment at index date and initiation thereof to guide if short-, intermediate or long-term targets apply.
- Systemic corticosteroid use to identify overuse defined by the ECCO-guidelines as potential red flag.
- Physician reported i) achievement of clinically meaningful improvement since therapy to identify potential short-term red flag; ii) perception of disease control to assess alignment with patient view and red-flag-based identification of inadequate control.

The cross-sectional assessment includes the following patient reported components:

- FACIT-F, sIBDQ, WPAI, IBD DISK and P-SCCAI (question 3-5 to assess bowel urgency), patient perception of disease control

The retrospective data collection includes the following components:

- Objective inflammatory markers and lab parameters if available (CRP, fCal, endoscopy, histology, MRE, IUS) in case these were red flags at index data to assess initial occurrence.
- Surgical history, HCRU within the last 12 months, TIM treatment history since diagnosis.

7.1.3 Standardized Assessment Tools (Appendix C)

The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (s-IBDQ)⁸ is a health-related quality of life (HRQoL) tool measuring physical, social, and emotional status (score 10-70, poor to good HRQoL).

The **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)**⁹ questionnaire was developed to assess fatigue associated with anemia. It consists of 13 fatigue-related questions. The responses to the 13 items on the FACIT fatigue questionnaire are each measured on a 4-point Likert scale.

IBD DISK¹⁰: patient questionnaire including abdominal pain, body image, education and work, emotions, energy, interpersonal interactions, joint pain, regulating defecation, sexual functions, and sleep.

P-SCCAI¹¹ (Questions 3-5 to assess stool urgency): The p-SCCAI is a simplified version of the SCCAI, generated to be directly filled out by the patient. We will use questions 3 to 5 of this questionnaire to assess the aspect urgency for both UC and CD patients, and especially the severity of this urgency and the associated burden for the patient.

HBI¹²: The Harvey-Bradshaw-Index is a validated score to assess disease severity for Crohn's disease patients.

Partial Mayo Score¹³: The non-invasive partial Mayo score is a validated score to assess disease severity for UC patients. The partial Mayo score composes of 3 categories (rectal bleeding, stool frequency and physician assessment) rated 0-3 that are summed up to give a total score ranging from 0-12.

WPAI¹⁴: The work productivity and activity impairment questionnaire is a set of 6 questions designed to measure the effect of general health and symptom severity on work productivity and regular activities during the past seven days. The questionnaire exists for different diseases and is applied specific to UC and CD patients.

7.1.4 Data Documentation Schedule

An overview on data to be documented is given in *Table 5*.

Table 5 - Data Documentation Schedule

	Retrospective medical chart review	Cross-sectional assessment, clinician reported	Cross-sectional assessment, patient questionnaire
Inform Consent		X	
Inclusion / Exclusion Criteria		X	
Sociodemographic characteristics		X	
Anthropometric characteristics		X	
Disease/clinical characteristics incl. HBI (CD) OR partial Mayo score (UC),		X	
Extraintestinal manifestations		X	
Objective inflammatory markers and lab parameters (if available; CRP, fCal, endoscopy, histology, MRE, IUS)*	X (only if led to classification of inadequate control at index date)	X	
Clinically relevant surgical history	X		
Current treatment		X	
TIM treatment history since diagnosis (if available)	X		
Systemic corticosteroid use (potential overuse according to ECCO criteria)	x	X	
SIBDQ			X
WPAI (including question if potential unemployment is due to COVID)			X
Perception of disease control (yes/no; if “no” including duration of uncontrolled disease)		X	X
Achievement of clinically meaningful improvement since therapy initiation at the discretion of the physician (point of reference: <50% reduction of AP/SF (CD) or SF/RB (UC) since therapy initiation)		X	
HCRU12 months time period) (number of visits, hospitalization, duration of inpatient stay, surgeries)	X		
Smoking and alcohol intake		X	
IBD DISK			X
Bowel Urgency (P-SCCAI (question 3-5))			X
FACIT-F			X

* Assessments to be documented if samples taken / assessments performed in a time frame of +/- 2 weeks from index date.

7.1.5 Data Collection Methods

Each center will document patient data in electronic Case Report Forms (eCRF) format for the physician and in electronic patient reported outcome (ePRO) forms.

Diagnostic measures and observations routinely performed in patients included in this study will be entered by the physician or staff under his/her supervision into the eCRFs provided by AbbVie, according to the protocol.

Only data specified in the protocol will be submitted to AbbVie.

The physician or staff under his/her supervision must complete the case report forms. Neither AbbVie nor any agents acting on behalf of AbbVie may complete the case report forms.

Data for this study will be recorded in English by each participating center via an electronic data capture (EDC) system using a web-based eCRF.

8.0 Statistical Methods, Sample Size and Analysis Plan

8.1 Analysis Populations

All patients who were documented in this study, and for whom the values needed for analysis are available, will be included

8.2 Sample Size and Justification

Since this is a descriptive study, the sample size is not based on a statistical power calculation but more on feasibility. Approximately 20 sites will participate in this study.

In total approximately 200-250 subjects are planned to be included, 100-125 with CD and 100-125 with UC, which will be analyzed separately.

The first primary objective is to estimate the proportion of outpatients not adequately controlled. For sample size planning, the conservative assumption is made that this proportion is about 50%. With this assumption and 100-125 patients for each indication, the expected width of a two-sided 95% confidence interval (CI) is 9.8% or 8.7% respectively which is a reasonable precision of estimate. If the true proportion is smaller (or larger), the CI will become even smaller:

	True proportion= 50%	True proportion= 40%	True proportion= 30%	True proportion= 20%
CI 95% -100 pts	9.8%	9.6%	9.0%	7.8%
CI 95% -125pts	8.7%	8.6%	8.0%	7.0%

For the second primary objective, the mean SIBDQ score will be estimated with a two-sided 95% CI separately for controlled and inadequately controlled patients. Here, the assumption is made that 20% of the patients are inadequately controlled and 80% controlled (green column below). With higher proportions of inadequately controlled patients up to 50%, the CIs will be smaller in that group and larger in the group of controlled patients, as reported in the table below:

		<i>Contr pts</i>	<i>Inad. Contr pts</i>	<i>Contr pts</i>	<i>Inad. Contr pts</i>	<i>Contr pts</i>	<i>Inad. Contr pts</i>	<i>Contr pts</i>	<i>Inad. Contr pts</i>
		80%	20%	70%	30%	60%	40%	50% s	50%
100 pts	<i>SIBDQ</i>	±0.219	±0.438	±0.234	±0.358	±0.253	±0.310	±0.277	±0.277
	<i>CI width</i>	<i>SDs</i> (n=80)	<i>SDs</i> (n=20)	<i>SDs</i> (n=70)	<i>SDs</i> (n=30)	<i>SDs</i> (n=60)	<i>SDs</i> (n=40)	<i>SDs</i> (n=50)	<i>SDs</i> (n=50)
	<i>CI Ex. (if SD=15)</i>	±3.3	±6.6	±3.5	±5.4	±3.8	±4.7	±4.2	±4.2
125 pts	<i>SIBDQ</i>	±0.196	±0.392	±0.219	±0.322	±0.226	±0.277	±0.247	±0.247
	<i>CI width</i>	<i>SDs</i> (n=100)	<i>SDs</i> (n=25)	<i>SDs</i> (n=88)	<i>SDs</i> (n=37)	<i>SDs</i> (n=75)	<i>SDs</i> (n=50)	<i>SDs</i> (n=63)	<i>SDs</i> (n=63)
	<i>CI Ex. (if SD=15)</i>	±2.9	±5.9	±3.3	±4.8	±4.0	±4.2	±3.7	±3.7

8.3 Statistical Analysis Plan

A separate Statistical Analysis Plan (SAP) will be issued for this study. The separate SAP will follow the statistical analysis strategy below.

8.3.1 General Approach

Analysis will be descriptive in nature and will be performed separately for CD and UC patients. Continuous variables will be described by the number of observations (n), mean, standard deviation (SD), median, lower quartile, upper quartile, minimum, and maximum. Categorical variables will be described as the total number and percentage of patients of the total study population, excluding any missing data (number of missing data will be reported). Two-sided 95% confidence intervals (CIs) for means and percentages will be presented where described below.

8.3.2 Primary Analysis

The first primary endpoint pertaining to assessment of inadequate disease control will be described with the number of observations (n) and percent with two-sided 95% confidence intervals. The second primary endpoint pertaining to SIBDQ score will be described by the n, mean, SD, median, lower quartile, upper quartile, and minimum, and maximum values with two-sided 95% confidence intervals for the mean.

8.3.3 Secondary Analysis

Summary measures of IBD-related HCRU will be calculated over the 12-month period prior to index and will be presented overall and as an annualized figure. Costs will be calculated using reference costs sourced from each participating country. Analyses for validated instruments will adhere to the licensed scoring manual.

8.3.4 Exploratory Analysis

Exploratory variables will be used to assess alternative cut-off, criteria and combinations of red-flag definitions.

8.3.5 Subgroup and/or Sensitivity Analysis

A post-hoc analysis combining the data of all participating countries will be performed. This post-hoc analysis will assess the primary, secondary and exploratory endpoints. Additional analyses will be specified in the statistical analysis plan.

8.4 Quality Control

The sites will be instructed in the protocol, the functionality and handling of the eCRF, and the requirement to maintain source documents for each patient in the study (see Section 6.3).

A comprehensive data validation program utilizing front-end checks in the eCRF will validate the data. Automated checks for data consistency will be implemented, discrepancies need to be solved by the researcher in the eCRF before the module can be completed. Follow-up on eCRF data for medical plausibility will be done by AbbVie personnel (or their representatives). The principal investigator will finally review the eCRFs for completeness and accuracy of available data and provide his or her electronic signature and date to eCRFs as evidence thereof. Continuous oversight of the study and frequent site contacts will be performed by AbbVie in accordance to all relevant SOPs. eCRFs will include automatic consistency and plausibility checks, where applicable.

8.5 Limitations of the Research Methods

The limitations of observational studies, such as uncontrolled confounding by lack of randomization, and interpretation difficulties in the context of missing data are well known. Their validity can be increased by accurate measurements, documentation of the most common confounders, and by activities to obtain complete recording of available data as well as by searches for missing key data.

Patients attending visits in private practices, centers and hospitals treating IBD-patients will be included consecutively into this study and represent the study population. Thus,

this study population is not representative of the overall IBD-population but rather reflects the outpatient population seen by the physicians in daily clinical practice.

The decision to enroll a patient into an observational study has to be made independently from the study and the treatment decision precedes the offer to the patient to participate in the study.

The most important outcome of the study is to describe the proportion of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) outpatients who are not adequately controlled in private practices, centers and hospitals treating IBD-patients. The disease control status of patients (adequate / inadequate control) will be assessed based on the presence or absence of red flags indicative of inadequate control. In the non-interventional setting of this study not all assessments are expected to be performed at the single visit, e.g. objective assessments of inflammation may not be performed. The disease control status of patients will therefore be assessed based on the information/data available. The proportion of inadequate disease control may be underrepresented in this study as data on the presence of certain red-flags indicative of inadequate disease control (e.g. CRP, fCAL, endoscopy, MRE, IUS) may be missing. To enable a meaningful discussion of this limitation, the proportion of patients with unknown inflammatory activity will be assessed as part of the exploratory analyses and an assessment of HCP- and patient-reported perception of disease control is performed in addition.

9.0 Study Conduct

9.1 Responsibilities Within the Study

The study will be conducted by AbbVie with the collaboration of a Vendor (CRO) under AbbVie oversight. The study shall be conducted as described in the approved protocol.

9.2 Protection of Human Subjects

The study will be conducted in accordance with ethical principles that have their origin in the current Declaration of Helsinki and will follow the principles of International

Conference Harmonization Good Clinical Practice (ICH GCP) and Good Epidemiology Practice (GEP) and applicable regulatory requirements. Any CA and IRB/EC notification or approval will be obtained prior to the initiation of the study as necessary per local Regulation.

9.3 Patient Information/Informed Consent

This study will be run in compliance with local laws and regulations. Notification/submission to the responsible Ethics Committee, and/or Competent Authorities will be performed as required by local laws and regulations (see Country Information page [Section 15.0, 15.1]).

Written informed consent will be obtained prior to patient inclusion.

The investigator is responsible to ensure that written patient authorization to use and/or disclose patients' anonymized health data (or informed consent where applicable) will be obtained prior to patient inclusion.

To maintain patient confidentiality, no demographic data that can identify an individual patient will be collected (e.g. initials, date of birth) - only the patient's age will be collected. In order to protect patient identity, a unique number will be assigned to each patient and related study recording.

10.0 Safety Reporting

This non-interventional study is not designed to identify or quantify a safety-related topic associated with an AbbVie authorized product. For this reason, safety data will not be collected. If a patient reports an adverse product-related event to his/her healthcare professional during the data collection period or the healthcare professional identifies an adverse product-related event, which is considered associated to any AbbVie authorized product, the event should be reported to AbbVie and to the relevant Regulatory Authority, as required by local laws and regulations.

Any adverse events or product related events considered to be associated to a non-AbbVie product should be reported by the physician in accordance with local laws and regulations to the relevant Regulatory Authority and/or drug marketing authorization holder.

The retrospective part of the study is based on secondary use of data previously collected from healthcare professionals for other purposes and no systematic collection of adverse events or safety information reporting to AbbVie is required per protocol. However, at any time, a healthcare professional may report to AbbVie any adverse event or other safety-related information using the contact details described in Appendix A and to the relevant Regulatory Authority.

The following adverse event and safety information definitions and further information is provided should you need to report any safety information to AbbVie.

10.1 Adverse Event Definition

An AE is defined as any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation patient administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not the event is considered causally related to the use of the product.

Such an event can result from use of the drug as stipulated in the protocol or labeling, as well as from "special situations" as accidental or intentional overdose, medication error, occupational or accidental exposure, off-label use, drug abuse, drug misuse, or drug withdrawal, all which must be reported whether associated with an adverse event or not. Any worsening of a pre-existing condition or illness is considered an AE and should be reported as a new AE.

10.2 Serious Adverse Event Definition

If an adverse event meets any of the following criteria, it is considered a serious adverse event (SAE):

Death of Patient	An event that results in the death of a patient.
Life-Threatening	An event that, in the opinion of the treating physician, would have resulted in immediate fatality if medical intervention had not been taken. This does not include an event that would have been fatal if it had occurred in a more severe form.
Hospitalization or Prolongation of Hospitalization	An event that results in an admission to the hospital for any length of time or prolongs the patient's hospital stay. This does not include an emergency room visit or admission to an outpatient facility.
Congenital Anomaly	An anomaly detected at or after birth or any anomaly that result in fetal loss.
Persistent or Significant Disability/Incapacity	An event that results in a condition that substantially interferes with the activities of daily living of a patient. Disability is not intended to include experiences of relatively minor medical significance such as headache, nausea, vomiting, diarrhea, influenza, and accidental trauma (e.g., sprained ankle).

<p>Important Medical Event Requiring Medical or Surgical Intervention to Prevent Serious Outcome</p>	<p>An important medical event that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization, but based on medical judgment may jeopardize the patient and may require medical or surgical intervention to prevent any of the outcomes listed above (i.e., death of patient, life threatening, hospitalization, prolongation of hospitalization, congenital anomaly, or persistent or significant disability/incapacity). Additionally, any elective or spontaneous abortion or stillbirth is considered an important medical event, and any suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product if no other serious criterion is applicable. Examples of such events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.</p>
---	--

10.3 Serious and Nonserious Adverse Event Reporting

- For **serious adverse events** from patients using an AbbVie product – notify AbbVie within 1 calendar day of the physician becoming aware of the event, including “special situations (with a serious adverse event)”.
- For **nonserious adverse events** from patients using an AbbVie product – notify AbbVie within 30 calendar days of the physician becoming aware of the event, including "special situations (with and without an adverse event)"

AbbVie contact details are specified in the Country Information page (15.1).

10.4 Patient Reported Outcomes and/or Quality of Life Questionnaires

Patient Reported Outcome (PRO) or Quality of Life (QoL) questionnaires data are not considered a potential source of adverse events for the purposes of this study. If the physician identifies an adverse event and it is determined to be related to an AbbVie authorized product, report to AbbVie as described above and to the relevant Regulatory Authority, as required by local laws and regulations.

11.0 Pregnancy

Pregnancy data is not being collected in the clinical database as part of this study.

If at any time you need to report a pregnancy occurrence in a patient or partner taking an AbbVie product, the physician can notify AbbVie using the contact details in 15.1 within 24 hours of the physician becoming aware of the pregnancy.

Pregnancy is not considered an adverse event. The medical outcome for either mother or infant, meeting any serious criteria including an elective or spontaneous abortion, is considered a serious adverse event and must be reported to AbbVie using the details in 15.1 within 24 hours of the site becoming aware of the event and to the relevant Regulatory Authority, as required by local laws and regulations.

12.0 Product Complaint

Product complaints **will not be collected in the clinical database as part of this study**; however, if at any time you need to report a Product Complaint please refer to this section for the definition and reporting requirements.

12.1 Definition

A Product Complaint is any Complaint related to the biologic or drug component of the product or to the medical device component(s).

For a product this may include, but is not limited to, damaged/broken product or packaging, product appearance whose color/markings do not match the labeling, labeling discrepancies/inadequacies in the labeling/instructions (example: printing illegible), missing components/product, device not working properly, or packaging issues.

For medical devices, a product complaint also includes all deaths of a patient using the device, any illness, injury, or adverse event in the proximity of the device, an adverse

event that could be a result of using the device, any event needing medical or surgical intervention including hospitalization while using the device and use errors.

Any information available to help in the determination of causality by the device to the events outlined directly above should be reported.

12.2 Complaint Reporting

Product complaints concerning an AbbVie authorized product must be reported to AbbVie within 1 calendar day of the site's knowledge of the event using the contact details in Appendix A. All follow-up information is to be reported to the Sponsor (or an authorized representative) and documented in source as required by the Sponsor. All complaints will be monitored on an ongoing basis.

Product complaints involving a non-Sponsor product and/or device should be reported to the identified contact or manufacturer, as necessary per local regulations.

Product Complaints may require return of the product with the alleged complaint condition (syringe, pen, etc.). In instances where a return is requested, every effort should be made by the physician to return the product within 30 days. If returns cannot be accommodated within 30 days, the site will need to provide justification and an estimated date of return.

The description of the complaint is important for AbbVie in order to enable AbbVie to investigate and determine if any corrective actions are required.

13.0 Privacy and Confidentiality

13.1 Data De-Identification

To maintain patient confidentiality, no demographic data that can identify an individual patient will be collected (e.g. initials, date of birth) - only the patient's age will be

collected. In order to protect patient identity, a unique number will be assigned to each patient and related study recording.

13.2 Data Storage and Access

AbbVie will store Coded Data it receives in a limited-access, secure storage space. AbbVie may retain the Coded Data reported to it for as long as AbbVie is conducting medical research in the therapeutic area that is the subject of this research or as long as the marketed product related to this research project is used, or longer, if required by EU or local laws and regulations governing research activities.

13.3 Reports and Publications

At the end of this observational study, a report will be written by AbbVie or a clinical research operator (CRO) working on behalf of AbbVie. The required standard study report template will be followed. This report will contain a description of the objectives of the study, the methodology and its results and conclusions. The completed eCRFs (and patient questionnaires, interim assessments), the final study output and study report are the confidential property of AbbVie and may not be released to unauthorized people in any form (publications or presentations) without express written approval from AbbVie. The study results will be submitted to local authorities by the participating countries per local laws and regulations.

The results of this study will be made publicly available through scientific publications. Authorship will be in line with ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) authorship requirements¹⁵.

14.0 References

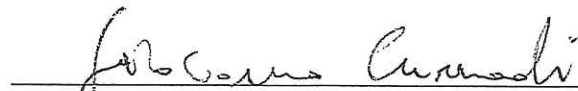
1. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(1): 14-23.
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(3): 343-56 e3.
3. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5(1): 17-30.
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.
5. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2020; 14(2): 254-66.
6. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(9): 1324-38.
8. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(8): 1571-8.
9. Smith E, Lai JS, Cella D. Building a measure of fatigue: the functional assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale. *Pm r* 2010; 2(5): 359-63.
10. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L, et al. Development of the IBD Disk: A Visual Self-administered Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(3): 333-40.
11. Bennebroek Evertsz F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, et al. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *J Crohns Colitis* 2013; 7(11): 890-900.

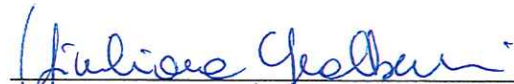
12. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1(8167): 514.
13. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12):1660-6.
14. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument. *Pharmaco Economics* 1993; 4(5):353-365.
15. International Committee of Medical Journal Editors 2021, Defining the Role of Authors and Contributors, ICMJE, Accessed: 20SEP2021, <<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>>


Non-Interventional Study (Non-PMOS)

Title	IBD-PODCAST Italy Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD.
Date of Version of Protocol	25 NOV 2021

Approved by:


 Protocol Author – Giacomo Curradi, Head Medical Affairs Immunology 25/11/21
Date


 Protocol Author – Giuliana Gualberti, Evidence Solutions Manager 25 NOV 21
Date


 Medical Monitor – Annalisa Iezzi, Medical Director 25/11/21
Date

15.0 Appendices

15.1 Appendix A - Study or Country Information Page

IBD-PODCAST Italy - Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD.

Name of Medical Director: Annalisa Iezzi
Address: Viale dell'Arte, 25 – 00144 Roma
Country: Italy
Phone: 06 548891
Fax:

Safety/Pregnancy Reporting to:

E-mail: farmacovigilanza@abbvie.com
Phone: +3906928926666
Fax:

Complaints Reporting to:

E-mail: ITPQ@abbvie.com
Phone:
Fax:

Requirements for Non-Interventional Studies per Local Regulations:

- Competent Authority approval
- Competent Authority notification
- Competent Authority involvement not required

- Ethics Committee approval
- Ethics Committee notification
- Ethics Committee involvement not required

- Written Patient Informed Consent required: No* Yes

*Provide a reason _____

Regulatory requirements, other (if applicable):



Annalisa Iezzi - Affiliate Medical Director

Signature

25/11/21
Date

15.2 **Appendix B - Extraintestinal Manifestations and Comorbidity**

Extraintestinal manifestations

- Eye involvement : conjunctivitis, episcleritis, iritis / iridocyclitis, uveitis
- Skin involvement : Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Psoriasis, Hidradentis suppurativa
- Joint involvement: peripheral arthritis, axial arthritis, ankylosing spondylitis
- Pancreas: pancreatitis
- Others

Comorbidities

- Anemia (currently existing or balanced under therapy)
- Osteoporosis
- Gallstones (currently or past medical history)
- Kidney stones (currently or past medical history)
- deep vein thrombosis, pulmonary embolism (currently or past medical history)
- psychiatric illness (depression, anxiety disorder, substance abuse)
- arterial hypertension
- cardiovascular disease (CHD, heart failure)
- cerebrovascular disease
- Type 2 diabetes mellitus
- Dyslipidemia
- Non-alcoholic fatty liver disease
- Autoimmune hepatitis
- Primary sclerosing cholangitis
- Non-melanoma skin cancer
- Lymphoma
- colorectal cancer
- other malignancies

15.3 Appendix C - Patient Reported Outcomes

Patient Questionnaires	Comments
SIBDQ	Standard
WPAI	IBD-specific Version
FACIT-F	Standard
IBD DISK	Standard
pSCCAI	Question 3-5
Patient perception of disease control	See example below

Patient perception of disease control

CURRENT Patient Perception of Disease Control:

In your opinion, is your IBD (UC or CD) adequately controlled?

yes no

If not:

How long, in your opinion, has the disease not been adequately controlled?

- 0 - 3 months
- > 3 - 6 months
- > 6 - 12 months
- > 12 months
- unknown

In your opinion, why is the disease not being adequately controlled?

- no symptomatic control
- no biochemical control (fCAL, CRP)
- no endoscopic control
- restricted quality of life / everyday function
- other reasons, please state: _____

15.4 Appendix D - History of Amendments

**CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE NON FARMACOLOGICO
"IBD-PODCAST Italy "**

TRA

Azienda ULSS 7 Pedemontana (d'ora innanzi denominato/a "**Azienda** "), con sede legale in Via dei Lotti, 40 – 36061 Bassano del Grappa C.F. e P. IVA n. 00913430245 in persona del Legale Rappresentante, dott. Carlo Bramezza, in qualità di Direttore Generale (d'ora innanzi denominata "**Azienda** ")

E

AbbVie S.r.l. , con sede legale in Campoverde di Aprilia (LT), Strada Regionale 148 Pontina KM 52 snc e con unità locale in Roma Viale dell'Arte 25, C.F. e P. IVA n. 02645920592, in persona del Legale Rappresentante Ing. Fabrizio Greco, in qualità di Presidente del Consiglio di Amministrazione e di Amministratore Delegato e dalla Dott.ssa Annalisa Iezzi in qualità di Procuratore Speciale, in virtù della procura speciale rilasciata dall'Amministratore Delegato il 17 luglio 2018 , (d'ora innanzi denominato/a "**Promotore**" ovvero "**AbbVie**")

di seguito per brevità denominati/e "la Parte/le Parti"

Premesso che:

-AbbVie è parte del gruppo AbbVie che è direttamente o indirettamente posseduto da AbbVie Inc. (insieme ad AbbVie Inc., "**Gruppo AbbVie**");

- è interesse del Promotore effettuare lo Studio osservazionale non farmacologico dal titolo: "*Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD*) (IBD-PODCAST Italy)" (di seguito "**Studio** "), avente ad oggetto il Protocollo n. H23-360 versione n. 1 del 25 Novembre 2021 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), presso l'Azienda ULSS 7 Pedemontana, sotto la responsabilità del Dott. Antonio Ferronato, in qualità di Responsabile scientifico dello Studio (di seguito "Sperimentatore principale") che si svolgerà presso l'U.O.S.D di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso (di seguito "Centro di Studio");
- il Promotore individua quale proprio referente scientifico per la parte di propria competenza la Dott.ssa Annalisa Iezzi . Il Promotore può modificare il referente scientifico per la parte di propria competenza con notifica scritta all' Azienda;
- il Centro di Studio possiede le competenze tecniche e scientifiche per lo Studio ed è struttura adeguata alla conduzione dello Studio nel rispetto della normativa vigente applicabile, tra cui in particolare, a titolo esemplificativo ma non limitativo, la Determinazione AIFA del 20.03.2008;
- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte dello Studio sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione dello Studio in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica

clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;

- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Azienda dovrà condurre lo Studio esclusivamente presso le proprie strutture;
- l'Azienda è dotata di apparecchiature idonee, necessarie all'esecuzione dello Studio secondo quanto indicato nel Protocollo;
- in data 06/09/2022, il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza ha espresso Parere favorevole all'effettuazione dello Studio presso l'Azienda ULSS 7 Pedemontana - U.O.S.D. Endoscopia Digestiva P.O. Santorso;
- Il Gruppo AbbVie, mediante accordi separati, ha incaricato le CRO sottoindicate (qui di seguito "CRO") delle seguenti attività:
 - Opis S.r.l.: attività di project management dello Studio (qui di seguito "CRO");
 - IBM Watson Health: progettazione e sviluppo della scheda raccolta dati elettronica (e-CRF/EDC) e dell'applicazione contenente i questionari per i pazienti (e-PRO);
 - Labcorp Clinical Development Limited: data management, stesura del clinical study report

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 - Premesse

1.1 Le premesse, il Protocollo, anche se non materialmente accluso, e tutti gli allegati, incluso il budget (Allegato A) e il glossario relativo alla protezione dati personali (Allegato B), fanno parte integrante e sostanziale del presente Contratto.

Art. 2 - Oggetto

2.1 Il Promotore affida all 'Azienda l'esecuzione dello Studio alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

2.2 Lo Studio deve essere condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione vigente, accettata dallo Sperimentatore principale e approvata dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per quanto applicabile e in materia di studi osservazionali non farmacologici e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica dei professionisti a vario titolo coinvolti.

2.3 Lo Studio deve essere altresì condotto in conformità ai principi contenuti nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nella Dichiarazione di Helsinki nella versione aggiornata, nelle vigenti regole della Buona Pratica Clinica, e in conformità delle leggi applicabili in tema di trasparenza e prevenzione della corruzione, nonché di protezione dei dati personali secondo la normativa vigente.

2.4 Con la sottoscrizione del presente Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.

2.5 L'Azienda prevede di includere indicativamente n. 10 pazienti di cui il 50% con malattia di Crohn e il 50% con colite ulcerosa, entro approssimativamente il 30 novembre 2022. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da coinvolgere presso il centro di Studio

dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra le Parti e inoltrato al Comitato Etico e all'Autorità competente come emendamento sostanziale. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo al presente Contratto, ove le condizioni economiche per paziente pattuite nello stesso si applichino a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intero Studio l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Azienda, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare allo Studio, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. Il Promotore provvederà a inviare all'Azienda adeguata e tempestiva comunicazione.

2.6 L'Azienda e il Promotore conserveranno la documentazione inerente lo Studio (fascicolo permanente "*trial master file*") per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Azienda si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Azienda e Promotore). Il Promotore ha l'obbligo di comunicare al Centro di Studio l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione (*solo se richiesto*). A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

2.7 L'Azienda e il Promotore, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, si obbligano inoltre a conservare la citata documentazione adottando delle forme di digitalizzazione (o dematerializzazione) documentale. Indipendentemente dal fatto che l'archiviazione della documentazione inerente lo Studio riguardi o meno dati personali (di natura particolare o meno), secondo le definizioni del Regolamento (UE) n. 679/2016, l'Azienda e il Promotore dovranno adottare tutte le misure fisiche e tecniche di cui all'art. 32 del citato Regolamento (UE) n. 679/2016 ed effettuare gli eventuali controlli di sicurezza previsti dalla ISO 27001 e sue successive modificazioni, a protezione di dati, informazioni e documenti (sia cartacei che elettronici). Il sistema di archiviazione adottato dovrà garantire non solo l'integrità dei dati, delle informazioni e dei documenti cartacei ed elettronici, ma altresì la loro futura leggibilità per tutto il periodo previsto dall'obbligo di conservazione. Per l'espletamento di tale obbligazione, sia il Promotore che l'Azienda potranno avvalersi di soggetti esterni che gestiscano tale obbligo di archiviazione.

2.8 Il Promotore, l'Azienda e lo Sperimentatore principale devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni impartite dal Comitato Etico e dall'Autorità competente.

Art. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

3.1 Lo Sperimentatore principale sarà coadiuvato nell'esecuzione dello Studio dal personale, sanitario e non sanitario, nonché da eventuali collaboratori incaricati dall'Azienda stesso, designati dallo stesso e operanti sotto la sua responsabilità per gli aspetti relativi al presente Studio, che sia qualificato per la conduzione dello Studio, che abbia ricevuto preventivamente adeguata formazione prevista dalla normativa vigente dal Promotore e che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare allo Studio (di seguito Co-sperimentatori). Fermo quanto precede, non rientra nella definizione di 'Sperimentatori' il personale medico e non medico che nell'ambito dello Studio svolga attività istituzionale propria (ad es. farmacisti ospedalieri che allestiscono i medicinali sperimentali).

3.2 Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale è tenuto a ogni responsabilità e obbligo imposti a tale figura dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.

3.3 Il presente rapporto intercorre tra Promotore e l'Azienda. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Azienda, lo Sperimentatore principale e Co-sperimentatori, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell'Azienda coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione allo Studio.

3.4 In relazione allo Studio oggetto del presente Contratto, è fatto divieto allo Sperimentatore principale e ai Co-sperimentatori di ricevere, direttamente o indirettamente, compensi dal Promotore, così come di avere contatti o intrattenere con il Promotore rapporti di qualsiasi natura, che non siano di carattere tecnico scientifico.

3.5 Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Azienda dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Azienda deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore/CRO, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Azienda garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione dello Studio. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività studio-specifica.

Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Azienda oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 6.

3.6 Lo Sperimentatore principale prima di iniziare lo Studio, deve acquisire il consenso informato del paziente o del suo rappresentante Legale, in analogia a quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, oltre che ai sensi e per gli effetti del Regolamento (UE) 2016/679 e relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018).

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 10.

3.7 Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore/CRO e al Comitato Etico in merito all'andamento dello Studio e comunicare tempestivamente al Promotore/CRO l'eventuale verificarsi di eventi avversi secondo quanto previsto dal Protocollo dello Studio.

3.8 L'Azienda garantirà che lo Sperimentatore principale si impegni altresì a garantire lo svolgimento dello Studio secondo i più elevati standard di diligenza.

3.8.1 Lo Sperimentatore principale deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (Case Report Forms-CRF) correttamente compilate, secondo termini e modalità previsti dal Protocollo dello Studio e dalla normativa applicabile, in formato cartaceo o elettronico, e comunque con tempestività come da GCP, entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

3.8.2 Lo Sperimentatore principale si impegna altresì a risolvere le richieste di chiarimento (*queries*) generate dal Promotore/CRO entro i termini previsti dal Protocollo dello Studio.

3.8.3 Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Azienda e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali *audit* promossi dal Promotore/CRO e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le

modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

3.8.4 L'Azienda e lo Sperimentatore principale, informati con congruo preavviso, devono consentire il corretto svolgimento dell'attività di monitoraggio e di auditing presso il Centro dell'U.O.S.D di Endoscopia Digestiva del P.O. Santorso da parte del personale del Promotore/CRO e da parte dell'Autorità Competente, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione dello Studio.

3.9 L'Azienda avviserà tempestivamente il Promotore qualora un'Autorità Competente comunichi all'Azienda un avviso di ispezione/*audit* relativo allo Studio e, se non negato espressamente dall'Autorità Competente, l'Azienda autorizzerà il Promotore a parteciparvi, inviando nel contempo al Promotore ogni comunicazione scritta ricevuta e/o trasmessa ai fini o in risultanza dell'ispezione/*audit*.

3.10 Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell'Azienda.

Art. 4 - Materiali

4.1 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all'Azienda, per tutta la durata dello Studio e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione dello Studio, l'accesso a un sistema elettronico di acquisizione dati per la compilazione dei Case Report Forms ("**e-CRF**"), un QR-CODE per l'accesso e la compilazione da parte dei pazienti arruolati dei questionari e/o scale di valutazione (in formato elettronico) previsti dal Protocollo (collettivamente, "**e-PRO**") e i materiali cartacei (es. Consensi Informati) che il Promotore ritenga necessari per lo svolgimento dello Studio (insieme, "**Materiali**").

Art. 5 - Corrispettivo

5.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Azienda per l'esecuzione del presente Studio e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 375,00+ IVA per paziente completato e valutabile (cioè che durante l'unica visita prevista abbia completato tutti i questionari previsti dal Protocollo, per il quale sia stata effettuata la revisione retrospettiva della cartella clinica nei 12 mesi precedenti la visita ed i cui dati siano stati correttamente inseriti in e-CRF) e (complessivi € 3.750,00+ IVA per n. 10 pazienti di cui il 50% con malattia di Crohn e il 50% con colite ulcerosa), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

5.2 Il Promotore si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/CRO in base alle attività svolte.

5.3 L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Azienda non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione dello Studio da parte del Promotore/CRO od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

5.4 Se nel corso dello svolgimento dello Studio si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Azienda, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

5.5 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Azienda emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km.52 SNC– 04011 Campoverde di Aprilia (LT)

CODICE DESTINATARIO: PR4AG6C

P.IVA P.I. 02645920592

Diversamente, in assenza di tale obbligo, la fattura dovrà essere inviata alla cortese attenzione di IBM Global Process Services, CC: AV6092 ul.Armii Krajowej 16, Krakow, 30-150, Poland.

(Call Center per le fatture: Tel: 800931596; Email: italyinvoice.kr@abbvie.com).

In ogni caso la fattura dovrà riportare:

- il numero di PO (Purchase Order): 4202047106
- il country code di riferimento: 6092

5.6 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall' Azienda (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Azienda, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore sia tenuto, né l'Azienda né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

Art. 6 - Durata, Recesso e Risoluzione

6.1 Il presente Contratto produrrà effetti a partire dalla data di ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza") e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione dello Studio presso l'Azienda, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche concordate tra le Parti.

Fermo restando quanto sopra, il presente Contratto produrrà i suoi effetti a partire dalla data di sottoscrizione.

6.2 L'Azienda si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. o PEC. nei casi di:

- insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore
- cessione di tutti o di parte dei beni del Promotore ai creditori o definizione con gli stessi di un accordo per la moratoria dei debiti.

Il preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte del Promotore della comunicazione di cui sopra.

6.3 Il Promotore, ai sensi dell'art. 1373, comma secondo, Codice Civile, si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto in qualunque momento per giustificati motivi mediante comunicazione scritta inviata a mezzo raccomandata A.R. o PEC, con preavviso di 30 giorni. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell'Azienda di detta comunicazione.

In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Azienda alla data della comunicazione di recesso. In particolare, il Promotore corrisponderà all'Azienda tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione dello Studio, nonché i compensi sino a quel momento maturati.

In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, tutti i dati e risultati, anche parziali, ottenuti dall'Azienda nel corso dello Studio e anche successivamente, se derivanti da o correlati a essa.

6.4 Resta peraltro inteso che lo scioglimento anticipato del Contratto non comporterà alcun diritto di una Parte di avanzare nei confronti dell'altra pretese risarcitorie o richieste di pagamento ulteriori rispetto a quanto convenuto.

6.5 Gli effetti del presente Contratto cesseranno automaticamente ai sensi dell'art. 1454 del Codice Civile italiano nel caso in cui una delle Parti non abbia adempiuto a uno dei principali obblighi previsti dal presente Contratto entro 30 giorni dalla richiesta scritta di adempimento presentata dall'altra parte.

Resta in ogni caso salva l'applicabilità dell'art. 1218 e seguenti del Codice Civile.

6.6 In caso di risoluzione del presente Contratto, non derivante da violazioni da parte dell'Azienda, questo avrà diritto al rimborso delle spese effettivamente sostenute per lo Studio prima del ricevimento della notifica di risoluzione e a un compenso per i servizi proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione. L'Azienda si impegna a restituire al Promotore eventuali importi già liquidati e relativi ad attività non svolte.

6.7 In tutti i casi di interruzione o di risoluzione del presente Contratto, sarà attuata ogni precauzione per garantire la massima tutela dei pazienti già coinvolti, in accordo con quanto previsto dal Protocollo approvato dal Comitato Etico, garantendo, laddove ritenuta clinicamente necessaria, la continuità terapeutica.

Art. 7 - Copertura assicurativa

Il Promotore, trattandosi di studio osservazionale senza procedure diagnostiche e/o terapeutiche divergenti dalla normale pratica clinica, ai sensi della Determinazione AIFA del 20/03/2008, ha ritenuto di non stipulare specifica polizza assicurativa per la responsabilità civile verso i pazienti, la cui copertura ricade nel programma di gestione del rischio nell'ambito della normale pratica clinica in capo all'Azienda.

Art. 8 - Relazione finale, titolarità e utilizzazione dei risultati

8.1 Il Promotore si impegna a divulgare tutti i risultati dello studio anche qualora negativi.

8.2 Il Promotore assume la responsabilità della preparazione del rapporto clinico finale e dell'invio entro i termini previsti dalla normativa allo Sperimentatore principale e al Comitato Etico del riassunto dei risultati dello Studio stesso.

8.3 Tutti i dati derivanti dall'esecuzione dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi dello stesso, trattati ai sensi dell'art. 10, e i risultati di questo, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

A fronte di una procedura attivata dal Promotore per il deposito di una domanda di brevetto avente a oggetto invenzioni ricavate nel corso dello Studio, l'Azienda e lo Sperimentatore principale si impegnano a fornire tutto il supporto, anche documentale, utile a tal fine.

8.4 Le Parti riconoscono reciprocamente che resteranno titolari dei diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi alle proprie pregresse conoscenze (*background knowledge*) e alle proprie conoscenze sviluppate o ottenute nel corso dello Studio, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione e dai suoi obiettivi (*sideground knowledge*).

8.5 Le disposizioni del presente articolo resteranno valide ed efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del presente Contratto.

Art. 9 Segretezza e Diffusione dei dati

9.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'Azienda si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nei Materiali dello Studio messi a disposizione dal Promotore/CRO e/o sviluppato nel corso dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi della stessa, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30/2005, come modificato dal D. Lgs. n. 63/2018 in recepimento della Direttiva UE 2016/943), adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, sub-appaltatori, danti o aventi causa.

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(i) i Segreti Commerciali del Promotore sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono – per quanto al Promotore noto – azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(ii) Pertanto, terrà indenne e manleverà l'Azienda da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

A sua volta, con la sottoscrizione del Contratto, il Promotore/CRO si impegna a mantenere riservate e confidenziali tutte le informazioni di natura tecnica e commerciale, contenute nella documentazione e nel materiale dello Studio messo a disposizione dall'Azienda, classificabili come "Segreti Commerciali" ai sensi degli art. 98 e 99 del Codice della Proprietà Industriale, adottando ogni misura (di carattere contrattuale, tecnologico o fisico) idonea per la loro protezione, anche nei confronti di propri dipendenti, collaboratori, appaltatori, ulteriori sub-appaltatori, danti o aventi causa.

L'Azienda inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

(iii) i Segreti Commerciali dell'Azienda sono stati acquisiti, utilizzati e rivelati lecitamente e non vi sono - per quanto all'Azienda noto - azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti.

(iv) Pertanto, l'Azienda terrà indenne e manleverà il Promotore da azioni giudiziarie, contestazioni, richieste di risarcimento o di indennizzo promosse anche in via stragiudiziale, da parte di terzi rivendicanti la titolarità di tali segreti."

9.2 Le Parti sono obbligate all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati dello Studio e all'adeguata comunicazione dei risultati dello Studio ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti. Il Promotore, ai sensi della vigente normativa, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione dello Studio, i risultati, anche eventualmente negativi, ottenuti a conclusione dello Studio.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello Studio ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

9.3 Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, lo Sperimentatore principale dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Il Promotore avrà 60 giorni, dal ricevimento del manoscritto, per poter suggerire modifiche allo Sperimentatore principale. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti agli aspetti regolatori, brevettuali o di tutela della proprietà intellettuale, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente allo Sperimentatore principale. Lo Sperimentatore principale accetterà di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o tenere conto dei suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, solo se necessarie ai fini della tutela della riservatezza delle informazioni e dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale, purché non in contrasto con l'attendibilità dei dati, con i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti.

9.4 Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento oggetto di presentazione o di pubblicazione e non dovrà modificarne il contenuto, salvo quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della validità scientifica, della tutela della riservatezza dei dati, della protezione dei dati personali e della tutela della proprietà intellettuale.

9.5 Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere allo Sperimentatore principale di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento.

Lo Sperimentatore principale non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati dello Studio siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione dello Studio, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.

Laddove la pubblicazione recante i risultati di uno Studio multicentrico ad opera del Promotore, o del terzo da questi designato, non venga effettuata entro 12 mesi dalla fine dello Studio multicentrico, lo Sperimentatore potrà pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, nel rispetto di quanto contenuto nel presente articolo.

Art. 10 - Protezione dei dati personali

10.1 Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante lo Studio, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate

disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, “Leggi in materia di Protezione dei dati”).

10.2 I termini utilizzati nel presente articolo, nel Contratto, nella documentazione di informativa e consenso e in ogni altro documento utilizzato per le finalità dello Studio clinica devono essere intesi e utilizzati secondo il significato a essi attribuito nell’Allegato B.

10.3 L’ Azienda e il Promotore si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell’art. 4 paragrafo 17) del RGPD.

La CRO Opis S.r.l.si qualifica come Responsabile del trattamento, ai sensi dell’art. 28 del RGPD, in riferimento alla titolarità dei dati relativi allo svolgimento dello Studio .

10.4 Per le finalità dello Studio saranno trattati dati personali riferiti alle seguenti categorie di interessati: soggetti partecipanti allo Studio; persone che operano per le Parti. Tali interessati sono informati sul trattamento che li riguarda a mezzo di idonea informativa. Per le finalità dello Studio saranno trattati le seguenti tipologie di dati personali: dati di cui all’art. 4 n. 1 del RGPD; dati rientranti nelle categorie “particolari” di dati personali - e in particolare dati relativi alla salute e alla vita sessuale, dati genetici - di cui all’art. 9 del RGPD. Tali dati saranno trattati nel rispetto dei principi di liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza e necessità di cui all’art.5, paragrafo 1 del RGPD.

10.5 Il Promotore potrà trasmettere i dati ad affiliate del gruppo del Promotore e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non offrono lo stesso livello di tutela della privacy garantito in Europa. In questo caso il Promotore si responsabilizza circa l’adozione di tutte le misure necessarie a garantire una adeguata protezione dei dati personali.

10.6 Le Parti garantiscono che le persone da esse autorizzate a trattare dati personali per le finalità dello Studio rispettino i principi posti a tutela del diritto alla protezione dei dati personali e del diritto alla riservatezza, e che le persone che hanno accesso ai dati personali siano obbligati a trattarli in conformità alle istruzioni dettate, in coerenza con il presente articolo, dal titolare di riferimento.

10.7 Lo Sperimentatore principale è individuato dall’Azienda quale persona autorizzata al trattamento ai sensi dell’art. 29 del RGPD e quale soggetto designato ai sensi dell’art. 2 *quaterdecies* del Codice.

10.8 Lo Sperimentatore principale deve informare in modo chiaro e completo, prima che abbia inizio lo Studio (includere le relative fasi prodromiche e di screening) ogni paziente circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali; in particolare il paziente deve inoltre essere informato che Autorità nazionali e straniere, nonché il Comitato Etico, potranno accedere, nell’ambito di attività di monitoraggio, verifica e controllo sulla ricerca, alla documentazione relativa allo Studio così come anche alla documentazione sanitaria originale del paziente, e che ad esse potranno anche eccedere in visione, nell’ambito delle rispettive competenze, Monitor e Auditor.

10.9 Lo Sperimentatore principale deve acquisire dal paziente debitamente informato il documento di consenso oltre che alla partecipazione allo Studio, anche al trattamento dei dati. L’Azienda è responsabile della conservazione di tale documento.

10.10 Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all’altra entro 48 ore dall’accertamento della violazione, ferma restando l’autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell’adempimento degli obblighi previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

Art. 11 - Modifiche

11.1 Il presente Contratto e i relativi allegati/addendum, unitamente al Protocollo quale parte integrante, costituisce l'intero accordo tra le Parti.

11.2 Il Contratto può essere modificato/integrato solo con il consenso scritto di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Art. 12 - Disciplina anti-corruzione

12.1 L'Azienda e il Promotore/CRO si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

12.2 Il Promotore dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231, nonché, in quanto applicabili e non in contrasto con la normativa vigente in Italia, i principi del *Foreign Corrupt Practices Act* degli Stati Uniti, e loro successive modifiche e integrazioni. L'Azienda e le sue strutture cliniche e amministrative, si impegnano a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management del Promotore al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto dal Promotore.

12.3 Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l'Azienda dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione, approvato con deliberazione n. 778 del 29.04.2022, di cui è possibile prendere visione alla pagina web istituzionale, sezione Amministrazione Trasparente dell'Azienda ULSS7 Pedemontana, e il codice di comportamento approvato con deliberazione n. 361 del 06.03.2019 pure pubblicato sul sito web istituzionale.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web www.abbvie.it-sezione trasparenza .

12.4 L'Azienda e il Promotore s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui venga a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

12.5 La CRO e il Promotore possono divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

12.6 La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Art. 13 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

13.1 Il presente Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, le Parti non possono cedere o trasferire o subappaltare lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo

successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

13.2 In caso di cambio di denominazione dell'Azienda non si renderà necessario l'emendamento alla presente convenzione. L'Azienda sarà comunque tenuto a notificare tempestivamente al Promotore/CRO tale cambio di denominazione.

Art. 14 - Oneri fiscali

14.1 Il presente Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 sono a carico del Promotore. L'imposta di registro deve essere versata, nel rispetto della normativa applicabile (Autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate n. 7169/13).

14.2 Ai sensi dell'art. 7 ter del DPR n. 633/1972 e successive modifiche, le prestazioni contrattuali sono soggette ad IVA in quanto rese a soggetto passivo stabilito in Italia.

Art. 15 Legge regolatrice e Foro competente

15.1 La normativa applicabile al presente Contratto è quella dello Stato italiano.

15.2 Per tutte le eventuali controversie che dovessero sorgere in relazione all'interpretazione, applicazione ed esecuzione del presente Contratto, sarà competente, in via esclusiva, il Foro del luogo di esecuzione del Contratto, salvo l'impegno delle Parti ad esperire un preventivo tentativo di conciliazione in sede stragiudiziale.

Per il Promotore

Il Presidente/Amministratore Delegato/Rappresentante legale

Dott.ssa Annalisa Iezzi

Firmato digitalmente

Per l' Azienda ULSS 7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

Firmato digitalmente

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile

Per il Promotore

Il Presidente/Amministratore Delegato/Rappresentante legale

Dott.ssa Annalisa Iezzi

Firmato digitalmente

Per l' Azienda ULSS 7 Pedemontana

Il Direttore Generale

Dott. Carlo Bramezza

Firmato digitalmente

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1. Estremi di riferimento dello Studio

- Titolo Protocollo, *“Proportion of Inadequate Disease Control And Strategy of Treatment in IBD”* IBD-PODCAST Italy
- Codice Protocollo, Versione e data H23-360 versione del 25 novembre 2021,
- Promotore **AbbVie S.r.l.** (Codice Fiscale e Partita IVA 02645920592), con sede legale in Campoverde di Aprilia (LT), Strada Regionale 148 Pontina KM 52 snc
- Sperimentatore Principale Dott. Ferronato Antonio, UOSD Endoscopia Digestiva PO Alto Vicentino, Ospedale Santorso, Via Garziere, 42 - VI 36014 Santorso, 0445-633660, antonio.ferronato@aulss7.veneto.it)
- Numero di pazienti previsti 200 pazienti in 20 centri clinici e presso il centro dell’Azienda n. 10 pazienti (di cui il 50% con malattia di Crohn e il 50% con colite ulcerosa).
- Durata dello studio: 7 mesi circa.

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

Oneri fissi per il NRC dell’Azienda ULSS 7 Pedemontana-Bassano del Grappa (quota **per il monitoraggio** degli studi): €. 1.500,00 + IVA da versare da parte del Promotore successivamente alla stipula del contratto, entro 60 giorni data fattura.

Oneri già versati da parte del Promotore al momento dell’inoltro della domanda – quota valutazione ricerca - di € 1.050,00 a favore dell’Azienda ULSS 8 Berica sede del CESC ed € 450,00 a favore dell’Azienda ULSS7 Pedemontana sede della ricerca.

I bonifici per i pagamenti sopra citati dovranno essere intestati a:

Azienda ULSS 7 Pedemontana
Via dei Lotti, 40 – 36061 Bassano del Grappa
C.F. e P.IVA 00913430245

Tesoreria UNICREDIT BANCA S.p.A.
c/c 000040458253
ABI 2008 CAB 60165 CIN J
IBAN IT44J0200860165000040458253 SWIFT UNCRITM1M62

Compenso per il Centro di Studio a paziente completato (Compenso a paziente arruolato: € 375,00 + IVA) da versare dopo l’approvazione della ricerca

Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli relativi alla quota paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN.

A 3. Copertura assicurativa:

Data la natura osservazionale dello Studio, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica, a copertura dei soggetti partecipanti.

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato entro 60 giorni data fattura mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:
- Tesoreria UNICREDIT BANCA S.p.A.
- c/c 000040458253
- ABI 2008 CAB 60165 CIN J
- IBAN IT44J0200860165000040458253 SWIFT UNCRITM1M62
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista *annuale* secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore.

Allegato B

- **Dato personale** - qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile (“interessato”); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale;
- **Trattamento** - qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;
- **Pseudonimizzazione** - il trattamento dei dati personali tale che i dati non possano più essere attribuiti a un interessato specifico senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile;
- **Titolare del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati membri;
- **Responsabile del trattamento** - la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento;
- **Consenso dell'interessato** - qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento;
- **Violazione dei dati personali** - la violazione di sicurezza che comporta accidentalmente o in modo illecito la distruzione, la perdita, la modifica, la divulgazione non autorizzata o l'accesso ai dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati;
- **Dati relativi alla salute** - i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute;
- **Dati genetici** - i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione;
- **Campione biologico** - ogni campione di materiale biologico da cui possano essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo;

- **Sponsor/Promotore** - la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- **CRO** – organizzazione di ricerca a Contratto alla quale lo sponsor può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica;
- **Monitor** – il responsabile del monitoraggio della Sperimentazione individuato dallo sponsor/CRO;
- **Auditor** – il responsabile della esecuzione della verifica sulla conduzione della Sperimentazione, come parte integrante della assicurazione di qualità, individuato dallo sponsor/CRO.