AO Brotzu

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 0 6 GIU. 2018

Deliberazione 1260

OGGETTO: Autorizzazione studio dal titolo: "Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne". Codice Protocollo: MC-FludT.16/NM. Codice EudraCT: 2013-005508-33. Responsabile: Dott.ssa Maria Grazia Orofino. Promotore: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. U.O.: SSD CTMO Pediatrico. P.O.: A. Cao.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 0 7 GIU. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Graziella Pintus

IL DIRETTORE GENERALE	
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo	Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che con deliberazione n. 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato costituito il Comitato Etico Indipendente;

VISTA la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;

VISTO l'allegato n. 2.4 al verbale n. 06 della riunione del Comitato Etico del 21/02/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di approvazione dello studio con prescrizione;

l'allegato n. 2.35 al verbale della riunione del Comitato Etico del 03/05/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di presa d'atto di adempimento delle richieste con definitiva approvazione dello studio;

CONSIDERATO CHE lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;

gli aspetti economici dello studio in oggetto sono regolamentati dalla convenzione economica di cui si allega una copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale;

RITENUTO di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;

CON il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione dello studio dal titolo: "Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento

M.M.
DA

a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne". Codice Protocollo: MC-FludT.16/NM. Codice EudraCT: 2013-005508-33. Responsabile: Dott.ssa Maria grazia Orofino. Promotore: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.. U.O.: SSD CTMO Pediatrico. P.O.: A. Cao.;

- di provvedere all'autorizzazione della convenzione economica per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Dir. Medico M. Murgia
Ass. Amm.vo D. Asara

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

CAGLIARI, 22/02/2018 PROT. **PG/2018/2716**

ALLEGATO N° 2.4
al VERBALE N.06 della Riunione del 21 febbraio 2018

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI
Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 688 del 09/08/2017 della Direzione Generale della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

Il giorno **21 febbraio 2018** alle ore **15,00** presso l'**Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio** di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta all'ordine del giorno dal titolo:

Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne
Codice protocollo: **MC- FludT.16/NM**
Codice EudraCT: **2013-005508-33**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Maria Grazia Orofino**
Reparto di Sperimentazione: **CTMO**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Promotore/Sponsor: **Medac GmbH**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Verificata
la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

Valutati i seguenti documenti:

1. Autorizzazione AIFA 20.11.2017
2. Autorizzazione Direzione Sanitaria datata 08.02.2018
3. Allegati A1 e M
4. Parere unico del comitato etico del centro coordinatore (Comitato etico ospedale pediatrico Bambino Gesu' Roma) favorevole (emendamento 3) espresso in data 25.10.2017
5. Lettera di trasmissione 16 ottobre 2017 + lettera integrazione 20.10.2017
6. Lista centri 04.10.2017
7. Lista 1b
8. Modulo di domanda di Autorizzazione (CTA form) appendice 5 al DM21.12.2017 e successive modifiche, compilato, datato e firmato
9. Lettera che autorizza il richiedente ad operare per conto del promotore del 11 Novembre 2016
10. Scheda Informativa e dichiarazione di consenso per genitori/tutore legale Versione italiana 1.0_28 Ottobre 2016
11. Scheda informativa e dichiarazione di assenso per bambini di età compresa fra i 7 e gli 11 anni Versione italiana 1.0_28 Ottobre 2016;
12. Scheda informativa e dichiarazione di assenso per soggetti adolescenti di età tra i 12 e i 17 anni Versione italiana 1.0_28 Ottobre 2016.
13. Lettera per il Medico di Medicina Generale, Versione 1 dell'8 Maggio 2015
14. Protocollo Versione 5.0 del 03 Aprile 2017
15. Sinossi del protocollo in lingua italiana, Versione 5.0 del 03 Aprile 2017

16. Scheda Raccolta dati Versione 02 del 13 Ottobre 2015
17. Investigator's Brochure Versione/Edizione 10.0 del 28 Aprile 2016
18. CV dello Sperimentatore Principale del 28 Jun 2016
19. Certificato Assicurativo n°390-01585608-14038 Compagnia HDI Global SE del 28 Settembre 2016.
20. Bozza di Contratto Economico

N.B. lo studio è parte di un piano di indagine pediatrica (PIP)

VERIFICATA

a) l'adeguatezza delle motivazioni e le ipotesi della ricerca
b) l'adeguatezza delle attese dello studio
c) la correttezza dei criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
d) la proposta di analisi statistiche appropriate
e) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
f) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati
g) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio
h) l'adeguatezza della tutela della privacy
i) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio

CONSTATATO CHE

fa riferimento ai codici deontologici (in particolare alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e/o alle norme di Buona Pratica Clinica CEE secondo l'allegato 1 del DM 27/4/1992 e/o al DM 18/3/1998 e seguenti)

SI APPROVA CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

Si richiede:

- Il disegno dello studio prevede la stratificazione dei pazienti, prima della randomizzazione, in base alla somministrazione iniziale di thiotepa a discrezione del clinico. Tale decisione su quali criteri si basa? Alto o basso rischio di rigetto? (Il protocollo non è chiaro a questo proposito, non vengono descritti i criteri che definiscono il grado di rischio per un potenziale rigetto). Chiarire
- Nel protocollo pg 25/97, viene riferito che Busulfan è registrato per la terapia di condizionamento pre trapianto HSCT in pazienti pediatrici in combinazione con Ciclofosfamide o Melphalan (bambino). Negli ultimi anni Busulfan è stato oggetto di studio in combinazione con fludarabina tuttavia la combinazione non è ancora registrata. Giustificare l'eticità di un disegno che confronta due regimi di condizionamento non ancora registrati e non confronta il trattamento sperimentale con la combinazione registrata che dovrebbe rappresentare lo standard of care.
- Le aspettative dello studio sulla base di precedenti evidenze, derivate diversi studi condotti su adulti e bambini, sarebbero quelle ottenere un potenziale beneficio soprattutto in termini di tossicità non ematologica dal trattamento di condizionamento sperimentale treosulfan + fludarabina) rispetto a condizionamento a base di TBI o alte dosi di busulfano +ciclofosfamide . Ci si chiede di giustificare come sia possibile verificare tale previsione o aspettativa se consideriamo il fatto che lo studio prevede il confronto del trattamento sperimentale con altro trattamento comunque sperimentale in quanto non registrato

Foglio informativo e modulo di consenso informato per i genitori e per adolescenti

1. Da riscrivere in quanto la traduzione dal documento originale in lingua inglese risulta non adeguata e relativamente ad alcune sezioni incomprensibile a causa di traduzione non corretta.

2. Modificare la sezione 4 sui potenziali benefici in quanto troppo ottimistica e spostare l'ultima frase all'inizio della sezione.
3. Integrare la sezione relativa all'assicurazione con estremi polizza massimali e copertura postuma.
4. Nel consenso viene indicato che solo un gruppo di bambini e adolescenti parteciperanno allo studio di farmacocinetica ma non viene indicato con precisione il numero di soggetti che parteciperanno a questo studio e se tutti i centri partecipanti daranno un contributo in termini di bambini e adolescenti arruolati.
5. Specificare sede e responsabile del laboratorio in cui verranno processati i campioni

Si precisa che la Dott.ssa Maria Grazia Orofino, che ha presentato la sperimentazione, è uscita dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata espletata dalla Dott.ssa Erminia Stochino

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. **Lo studio dovrà essere nuovamente sottoposto all'approvazione del CE dopo l'adeguamento alle prescrizioni richieste.**

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

Firmato digitalmente da
ERNESTO D'ALOJA
CN = D'ALOJA ERNESTO
O = non presente
C = IT

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

FOGLIO PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO – 21 febbraio 2018

2.4)
Esame dello studio clinico dal titolo: **Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne**
Codice protocollo: **MC- FludT.16/NM**
Codice EudraCT: **2013-005508-33**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Maria Grazia Orofino**
Reparto di Sperimentazione: **CTMO Ospedale Pediatrico**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Promotore/Sponsor:
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

PARERE: L' approva con prescrizione

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

Nominativo	*Qualifica*	*Presente*	*Assente giust.*	*Assente*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	X		
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra			X
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	X		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	X		
Dott.Gianluca Erre	Clinico	X		
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	X		
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS			X
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	X		
Dott. Maurizio Melis	Clinico	X		
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	X		
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	X		
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	X		
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	X		
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	X		
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	X		
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	X		

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)		X	
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	X		

ESPERTI

Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica		X	
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo			X
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio		X	
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	X		
Segreteria Scientifica CEI	Dott.ssa Caterina Chillotti – Farmacologa - Responsabile Segreteria	X		
Segretario verbalizzante	Dott.ssa Sabrina Chabert	X		

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
21 febbraio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	assente
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.Gianluca Erre	Clinico	in videoconferenza
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	assente
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	in videoconferenza
Dott.ssa Monica Pedron	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	assente giustificato
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica	assente giustificato
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	assente
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	assente giustificato
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Sabrina Chabert	Segretario verbalizzante	

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 06
DEL 21/02/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO C. OPPES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 21/02/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° 06
DEL 21/02/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto TIAN WCA ERRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 21.02.2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

Riunione del 03/05/2018

Cagliari, 07/05/2018 **Prot. PG/2018/6029**

Oggetto: presa d'atto.

2.35) Riesame dello studio dal titolo: **Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne**
Codice protocollo: **MC- FludT.16/NM**
Codice EudraCT: **2013-005508-33**
Responsabile della Sperimentazione: **Dott.ssa Maria Grazia Orofino**
Reparto di Sperimentazione: **CTMO**
Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**
Promotore/Sponsor: **Medac GmbH**
Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**
Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.4 dell'o.d.g. della riunione del 21/02/2018.
Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

1. Lettera di risposta ai chiarimenti del 13/04/2018
2. Lista 1b
3. Scheda informativa e dichiarazione di assenso per soggetti adolescenti di età tra 12 e 17 anni
4. versione italiana 2.1 del 22/03/2018 + versione con modifiche evidenziate
5. Scheda Informativa e dichiarazione di consenso per genitori/tutore legale versione italiana 2.1 del 22/03/2018 + versione con modifiche evidenziate

SI PRENDE ATTO
dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente
APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. **Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzato da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.
***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**
Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page

FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO
03 maggio 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO		
Nominativo	*Qualifica*	*Firma*
Prof. Ernesto d'Aloja	PRESIDENTE - Esperto in materia giuridica e assicurativa, medico legale	
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	
Dott.Gianluca Erre	Clinico	in videoconferenza
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	
Dott. Maurizio Melis	Clinico	assente giustificato
Dott. Luigi Minerba	Biostatistico	assente giustificato
Dott. Mario Costante Oppes	Esperto in bioetica	in videoconferenza
Dott.ssa Monica Pedron *	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOU Cagliari)	assente giustificato
Dott.ssa Michela Pellecchia	Farmacista del SSR	
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	
Dott. Paolo Serra	Esperto di dispositivi medici	assente giustificato
DIRETTORI SANITARI		
Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (*in relazione* agli studi svolti nella AOUSS)	in videoconferenza
Dott.ssa Marinella Spissu **	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (*in relazione* agli studi svolti nella AOB)	fino alle ore 19,00
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica *in relazione* agli studi di genetica	
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione *in relazione* agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	assente giustificato
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico *in relazione* all'aerea medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	assente
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore *in relazione* agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	

* Dott.ssa MONICA PEDRON Presente dalle ore 17,40
** Dott.ssa MARINELLA SPISSU fino alle ore 19,00

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° ____

DEL_____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto BANDIERA FRANCESCO in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data Sassari 3/5/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° ____

DEL_____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO ORRES in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI 03/05/2018

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 - fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

ALLEGATO AL VERBALE N° ____

DEL_____

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto GIAN WCA EFRE in qualità di Componente del Comitato Etico Indipendente della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, dichiara di dare il proprio consenso affinché la propria partecipazione alla riunione avvenga in forma telematica.

Luogo e data SASSARI, 03/05/18

Il Componente del
Comitato Etico Indipendente

AGREEMENT TO CONDUCT THE CLINICAL TRIAL	CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
"Clinical phase II trial to compare Treosulfan-based conditioning therapy with Busulfan-based conditioning prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in paediatric patients with non-malignant diseases"	**"Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne"**
prot. no.: MC-FludT.16/NM	**prot. no.: MC-FludT.16/NM**
BETWEEN	TRA
AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU, TAX CODE 02315520920, with registered office in piazzale Ricchi n. 1, Cagliari, represented by, the General Director, Dr. Graziella Pintus (hereafter, for the sake of brevity, referred to as "**Institution**");	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU, Codice Fiscale/P.IVA 02315520920, con sede in piazzale Ricchi n. 1, Cagliari , nella persona del Direttore Generale , Dott.ssa Graziella Pintus (di seguito per brevità "**Istituto**");
AND	E
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Tax Code/VAT Registration DE118579535 with registered office in Theaterstrasse 6, Wedel, represented by the Legal Representatives, Mr. Nikolaus Stolberg and Prof Dr Uwe Pichlmeier-Fritz (hereafter, for the sake of brevity, referred to as the "**Promoter**")	**medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**, C.F./P.I. DE118579535 con sede legale in Wedel, Theaterstrasse 6, nella persona dei suoi Legali Rappresentanti Sig.i Nikolaus Stolberg e Prof. Dr. Uwe Pichlmeier-Fritz (di seguito per brevità "**Promotore**")
hereafter, for the sake of brevity, referred to individually / collectively as the Party / Parties.	di seguito per brevità denominati / e singolarmente / collettivamente la Parte / le Parti
WHEREAS a. The Promoter is interested in conducting the clinical trial titled: "Clinical phase II trial to compare Treosulfan-based conditioning	PREMESSO a. Che è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Sperimentazione clinica di Fase II di confronto fra

therapy with Busulfan-based conditioning prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in paediatric patients with non-malignant diseases" (hereafter, the "**Clinical Trial**") referring to the MC-FludT.16/NM Protocol (hereafter, the "**Protocol**"), EudraCT code No. 2013-005508-33 conducted at the INSTITUTION CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico, under the responsibility of Dr. Maria Grazia Orofino , Medical Director of the Operating Unit in question;	una terapia di condizionamento a base di Treosulfan e una terapia di condizionamento a base di Busulfan prima del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSTC) in pazienti pediatrici con patologie non maligne" (di seguito "**Sperimentazione**") avente come oggetto il Protocollo MC-FludT.16/NM (di seguito "**Protocollo**"), codice EudraCT n. 2013-005508-33 presso la SSD CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico dell' Istituto, sotto la responsabilità della Dr.ssa Maria Grazia Orofino, Dirigente Medico dell'U.O. stessa;
b. Institution has appointed Dr. Maria Grazia Orofino as the Clinical Trial director (hereafter, referred to as the "**Clinical Trial Director**");	b. Che l'Istituto ha conferito alla Dr.ssa Maria Grazia Orofino l'incarico di Responsabile della Sperimentazione (di seguito denominato "**Responsabile della Sperimentazione**");
c. The Institution has suitable facilities and equipment, as well as the skills and expertise necessary to conduct the Clinical Trial, in accordance with the requirements set out in the Protocol;	c. Che l'Istituto è dotato di strutture e apparecchiature idonee, nonché delle competenze necessarie all'esecuzione della Sperimentazione secondo quanto indicato nel Protocollo;
d. The Ethics Committee expressed a unanimous favourable opinion on 3 May 2018, meeting minutes n. 08 attachement n. 2.35, to conduct the Clinical Trial at the Institution facility;	d. Che in data 03 Maggio 2018, Verbale n. 08 allegato n. 2.35 , il Comitato Etico, ha espresso Parere favorevole all'effettuazione della Sperimentazione presso l'Istituto;
e. Pursuant to Ministerial Decree (D.M.) of 14/07/2009, the Promoter has taken out a suitable insurance policy (policy No. 390-01585608-1403 with the following Insurance Company: HDI Global SE - Agent for Italy) to cover the civil liabilities of the	e. Che ai sensi del D.M. 14/07/2009, il Promotore ha stipulato idonea polizza assicurativa (polizza n. 390-01585608-1403 con la Compagnia HDI- Global SE - agenzia per l'Italia) a copertura delle responsabilità civili del Promotore, dell'Istituto, del Responsabile della

Promoter, the Institution, the Clinical Trial Director and the other Investigators involved; f. The CRO INC Research Italia Srl **(hereinafter the "CRO")** has been appointed to monitor and supervise the Clinical Trial activities on behalf of the Promoter.	Sperimentazione e degli altri Sperimentatori coinvolti; f. Che la CRO INC Research Italia Srl (di seguito **"CRO"**) è stata incaricata del monitoraggio e della supervisione, per conto del Promotore, delle attività della Sperimentazione.
NOW, THEREFORE THE PARTIES AGREE AS FOLLOWS	TANTO PREMESSO, LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE
Art. 1 - Recitals The Recitals, the Protocol and the annexes form an integral and substantive part of this agreement (hereafter, the "**Agreement**").	**Art. 1 - Premesse** Le premesse, il Protocollo e gli allegati fanno parte integrante e sostanziale del presente contratto (di seguito "**Contratto**").
Art. 2 - Subject The Promoter entrusts the Institution, which accepts, to conduct the Clinical Trial subject to the terms and conditions indicated below, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments duly approved by the Ethics Committee. The Clinical Trial shall be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version accepted by the Investigator and duly approved by the Ethics Committee, in accordance with the current rules and regulations which govern clinical trials on medicinal products, as referred to in Legislative Decree (D. Lgs.) No. 200 dated 6th November 2007 and in Legislative Decree No. 211 dated 24th June 2003 and the ethical principles which guide the medical activity. The Clinical Trial shall also be conducted in compliance with the principles contained in the Declaration of Helsinki (up-to-date version), the rules of Good	**Art. 2 - Oggetto** Il Promotore affida all'Istituto, che accetta, l'esecuzione della Sperimentazione alle condizioni di seguito indicate, in accordo al Protocollo e agli eventuali successivi emendamenti approvati dal Comitato Etico. La Sperimentazione deve essere condotta nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, nella versione accettata dallo Sperimentatore e approvata dal Comitato Etico, in conformità alla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali di cui al D. Lgs. n. 200 del 6 novembre 2007 e al D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e ai principi etici e deontologici che ispirano e regolano l'attività medica. La Sperimentazione deve essere altresì condotta in conformità ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki (versione aggiornata), alle regole della

Clinical Practice (Ministerial Decree of 15/07/1997 as subsequently amended and integrated), the Oviedo Convention and the laws related to preventing corruption.	Buona Pratica Clinica (D.M. 15/07/1997 e s.m.i.), alla Convenzione di Oviedo e alle leggi in tema di prevenzione della corruzione.
By entering into the Agreement the Parties declare that they are familiar with and accept the contents of the foregoing.	Con la sottoscrizione del Contratto, le Parti dichiarano di conoscere e accettare il contenuto di quanto sopra richiamato.
The Institution ensures that it has the knowledge, instruments, equipment and the staff necessary to conduct the Clinical Trial, and also guarantees that Agreement and the Protocol, any subsequent amendments shall be complied with by all the Institution staff involved in the Clinical Trial.	L' Istituto assicura di possedere la preparazione, gli strumenti, le attrezzature e il personale necessari per l'esecuzione della Sperimentazione, garantendo altresì l'osservanza del Contratto e del Protocollo, eventuali successivi emendamenti da parte di tutto il personale dell' Istituto coinvolto nella Sperimentazione.
The Institution undertakes to enrol about 10 patients within the time limits established by the Protocol.	L' Istituto si impegna ad arruolare circa n. 10 pazienti entro i termini stabiliti dal Protocollo.
Since the Clinical Trial envisages that patients shall be enrolled on a competitive basis, the number of persons to be enrolled at Institution facility may vary in relation to the enrolment capacity, with the sole limit of the maximum number of persons eligible for enrolment at a global level.	Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso l' Istituto può variare in base alla capacità di arruolamento, con il solo limite del numero massimo di arruolabili a livello globale.
Any change to the number of patients eligible for enrolment at the SSD CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico of the Institution shall be subject to a written agreement between the Parties and a written notification to the Ethics Committee.	L'eventuale modifica del numero di pazienti arruolabili presso la SSD CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico dell' Istituto deve essere oggetto di accordo scritto tra le parti e di notifica al Comitato Etico.
The Institution through the Clinical Trial Director shall retain Trial related documentation and archive the investigator file including the patient identification list and the patient information and informed consent form (signed originals) for a period of 7 (seven) years following end of the trial. Upon	L'Istituto per il tramite del Responsabile della Sperimentazione deve conservare la documentazione e archiviare l'Investigator file inclusa la lista identificativa dei pazienti, le informazioni inerenti i pazienti e i consensi informati (originali firmati) inerente la Sperimentazione per un periodo di 7 (sette) anni dopo la data di

request of the Promoter and at its expenses, the maintenance of such documentation may be done by third Parties for an additional period of at least 8 (eight) years.	fine della Sperimentazione. Su richiesta del Promotore e a spese dello stesso, la conservazione della documentazione potrà avvenire presso Parti terze per l'ulteriore periodo di n. 8 (otto)anni.
For this activity it will be paid to the Institution an amount equal to € 50/per motnh to be paid at the end of the Triail.	Per tale attività verrà corrisposto all'Azienda un importo pari a € 50/per mese da liquidare al termine della Sperimentazione.
The Promoter, the Institution and the Clinical Trial Director shall comply with the directives, instructions and recommendations issued by the Ethics Committee competent for the Institution and the current legislation.	Il Promotore, l' Istituto e il Responsabile della Sperimentazione devono rispettare le direttive, le indicazioni, le istruzioni e le raccomandazioni del Comitato Etico competente per l' Istituto e la Normativa vigente.
Art. 3 – Clinical Trial Director and staff involved By entering into the Agreement the Institution duly authorises Dr. Maria Grazia Orofino , Medical Director at the Hospital Unit Microcitemico "Antonio Cao" dell'A.O. Brotzu, to conduct the Clinical Trial (hereafter, the "**Clinical Trial Director**"). The Clinical Trial Director shall be assisted in conducting the Clinical Trial by medical and non-medical internal staff, duly designated by the Director and working under his responsibility, and who have expressed their willingness to participate in the Clinical Trial (hereafter, the "**Investigators**").	**Art. 3 – Responsabile della Sperimentazione e personale interessato** L' Istituto, con la sottoscrizione del Contratto, autorizza la Dr.ssa Maria Grazia Orofino , Dirigente Medico presso il Presidio Ospedaliero Microcitemico "Antonio Cao" dell'A.O. Brotzu, a condurre la Sperimentazione ("**Responsabile della Sperimentazione**"). Il Responsabile della Sperimentazione sarà coadiuvato nell'esecuzione della Sperimentazione dal personale medico e non medico, designato dallo stesso Responsabile e operante sotto la sua responsabilità, che abbia manifestato la propria disponibilità a partecipare alla Sperimentazione (di seguito "**Sperimentatori**").
The Clinical Trial Director assumes every responsibility and obligation imposed on the Principal Investigator, in accordance with the laws and regulations which govern clinical trials on medicinal products.	Il Responsabile della Sperimentazione si assume ogni responsabilità e obbligo imposti allo Sperimentatore principale ai sensi della normativa in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.
This relationship is established between the Promoter and Institution. The Promoter is not a party to the	Il presente rapporto intercorre tra il Promotore e l'Istituto. Il Promotore è estraneo a rapporti esistenti tra l'Istituto, il

relationships existing between Institution, the Clinical Trial Director and the other Investigators involved, and accordingly, is held harmless in relation to any claim that the Institution staff involved in the study may make in relation to the Clinical Trial.	Responsabile della Sperimentazione e gli altri Sperimentatori coinvolti, restando quindi sollevato da qualsiasi pretesa che il personale dell' Istituto coinvolto nello studio dovesse avanzare in relazione alla Sperimentazione.
The Promoter may organise a Good Clinical Practices (GCPs) completion course for the Investigators, or a specific course related to the Clinical Trial subject to the Agreement.	Il Promotore potrà erogare agli Sperimentatori un corso di aggiornamento sulle regole della Buona Pratica Clinica GCP o specifico della Sperimentazione oggetto del Contratto.
The Clinical Trial Director and the Investigators involved shall not be permitted to receive, directly or indirectly, payments from the Promoter in relation to the Clinical Trial under the Agreement; similarly, the foregoing shall not be permitted to contact or have relations of any kind with the Promoter, unless they are of a technical and scientific nature.	In relazione alla Sperimentazione, è vietato al Responsabile della Sperimentazione e agli Sperimentatori coinvolti 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.
If the relationship between the Clinical Trial Director and Institution is terminated for any reason, then Institution shall inform the Promoter promptly, in writing, and shall indicate the name of the substitute. The name of the substitute shall be approved by the Promoter. The new Clinical Trial Director shall accept the terms and conditions of this Agreement and shall assume the commitment of complying with the Protocol in order to conduct the Clinical Trial. If the Promoter does not intend to accept the name of the substitute proposed by Institution, then the Promoter may withdraw from this Agreement, in accordance with provisions envisaged in art. 7.	Qualora il rapporto tra il Responsabile della Sperimentazione e l' Istituto dovesse per qualsiasi ragione terminare, l' Istituto deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore indicando il nominativo del sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore. Il nuovo Responsabile della Sperimentazione deve accettare i termini e le condizioni del presente Contratto e deve assumere l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione della Sperimentazione. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall' Istituto, potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 7.
The Promoter appoints Dr. Joachim Baumgart as the Project manager of the research work and the technical reference person.	Il Promotore nomina il Dott. Joachim Baumgart quale proprio Project manager della ricerca e referente tecnico.
The Clinical Trial Director shall obtain the	Il Responsabile della Sperimentazione,

patient's (when possible in relation to age) , written informed consent and the written informed consent of his parents or a legal recognized representative before starting the Clinical Trial; such consent shall also be given, pursuant to and in accordance with Legislative Decree No. 196 dated 30th June 2003, as subsequently amended and integrated.	prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire l'assenso informato scritto del paziente (quando possibile in relazione all'età) e il consenso informato scritto dei suoi genitori/ rappresentante legalmente riconosciuto; tale consenso è richiesto anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 e s.m.i.
The Clinical Trial Director shall provide the Promoter and the Institution Ethics Committee with information regarding the progress of the Clinical Trial, and shall communicate any occurrence of serious adverse effects, within 24 hours after becoming aware, directly or indirectly related to conducting the Clinical Trial, in accordance with the provisions envisaged by the Protocol, by the GCPs and by the laws and regulations applicable to clinical trials on medicinal products.	Il Responsabile della Sperimentazione deve fornire informazioni al Promotore e al Comitato Etico dell' Istituto in merito all'andamento della Sperimentazione, comunicando l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi, entro 24 ore dalla notizia, direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione della Sperimentazione, secondo quanto previsto dal Protocollo, dalle GCP e dalla normativa applicabile in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali.
The Clinical Trial Director shall also undertake to ensure that the Clinical Trial is conducted diligently.	Il Responsabile della Sperimentazione si impegna, altresì, a garantire lo svolgimento della Sperimentazione con diligenza.
At the end of the Clinical Trial, the Clinical Trial Director shall deliver all the Case Report Forms (CRFs), compiled correctly and signed, in accordance with the provisions envisaged by the Protocol and by the applicable laws and regulations. Institution and the Clinical Trial Director shall permit direct access to the source data during the monitoring visits to the person designated by the Promoter and during any audits and inspections performed by the Competent Authorities, to the representative appointed by the Promoter, in the presence of the Clinical Trial Director or his authorized delegate, in order to verify compliance between the data reported in the Case Report Forms and the data contained in the original	Al termine della Sperimentazione, il Responsabile della Sperimentazione deve consegnare tutte le Schede Raccolta Dati (CRF), correttamente compilate e sottoscritte, secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (cartella clinica), l' Istituto e il Responsabile della Sperimentazione consentono l'accesso diretto ai dati sorgente durante le visite di monitoraggio all'incaricato designato dallo Sponsor e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegato autorizzato, purché non

documents (clinical records), provided there is no breach of the laws and regulations which govern confidentiality and the protection of privacy.	vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutele della privacy.
Institution and the Clinical Trial Director shall permit the monitoring and auditing activities to be conducted correctly by the staff of the Promoter/CRO and by the national and international Regulatory Authorities at the SSD CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico; these activities are performed to ensure that the Clinical Trial is conducted regularly. However, such activities shall not prejudice, in any way, the performance of Institution's ordinary institutional activity.	L' Istituto e il Responsabile della Sperimentazione devono consentire il corretto svolgimento delle attività di monitoraggio e di auditing presso la SSD CTMO Pediatrico Ospedale Microcitemico da parte del personale del Promotore/CRO e da parte delle Autorità Regolatorie nazionali ed internazionali, attività effettuate per garantire la regolare esecuzione della Sperimentazione. Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria attività istituzionale dell' Istituto.
Art. 4 – Drugs and Materials	**Art. 4 – Farmaci e Materiali**
The Promoter undertakes to supply Institution with the drugs subject to the Clinical Trial (Treosulfan and Busulfan), free of charge, for the full duration of the Clinical Trial and in the quantities necessary and sufficient to conduct the Clinical Trial, (hereafter, the **"Drugs"** or, as well as, to supply all the other materials necessary to conduct the Clinical Trial (hereafter, the "Materials"). The quantities of Drugs shall be adequate in relation to the number of cases treated.	Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all' Istituto, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all'esecuzione della Sperimentazione, i farmaci oggetto della Sperimentazione (Treosulfano e Busulfano), i relativi farmaci e ogni altro prodotto richiesto per la conduzione della Sperimentazione (di seguito **"Farmaci"** o nonché a fornire ogni altro materiale necessario all'esecuzione della Sperimentazione (di seguito "Materiali"). Le quantità dei Farmaci devono essere adeguate al numero della casistica trattata.
The Promoter shall send the Drugs to the Institution Pharmacy that shall register the Drugs, ensure their appropriate storage and deliver them to the Clinical Trial Director, as envisaged in art. 7 of Ministerial Decree of 21/12/2007. The Drugs shall be accompanied by an appropriate transport document addressed to the Pharmacy with a	I Farmaci devono essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell' Istituto, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna al Responsabile della Sperimentazione, così come previsto dall'art. 7 del D.M. 21/12/2007. I Farmaci dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la

description of the type of drug, the quantity, the preparation batch, the storage requirements, the expiry date and the references to the Clinical Trial (protocol code, Clinical Trial Director and Operating Unit involved).

The Promoter also accepts to supply free Institution with the consumables necessary to conduct study specific procedures within the Clinical Trial, as envisaged in the Protocol.

Institution and the Clinical Trial Director shall use the Drugs, and Materials supplied by the Promoter, exclusively in the context of and to conduct the Clinical Trial. Institution shall not transfer or assign to third parties the Drugs and Materials supplied by the Promoter, pursuant to the Agreement.
Any surplus Drugs remaining after the Clinical Trial has been concluded shall be returned to the Promoter and the Promoter at its own expenses shall retrieve the Drugs and arrange their subsequent disposal.

Art. 5 – Payment
The Promoter undertakes to pay the Institution an all-inclusive patient fee equal to Euros 5.900,00 (in words: fivethousand nine hundred, Euros /00) per patient, to conduct all the Clinical Trial activities as specified below:

Visit	Single Visit Cost
Baseline	€ 1.500,00
-7	€ 100,00
-6	€ 100,00

descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice protocollo, Responsabile della Sperimentazione e U.O. interessata).
Il Promotore accetta, altresì, di fornire gratuitamente all' Istituto il materiale di consumo necessario alla corretta esecuzione delle procedure previste dalla Sperimentazione, così come anticipate dal Protocollo.
L' Istituto e il Responsabile della Sperimentazione devono utilizzare i Farmaci e i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione della Sperimentazione. L' Istituto non deve trasferire o cedere a terzi i Farmaci e i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del Contratto.
Le eventuali rimanenze di Farmaci presenti alla conclusione della Sperimentazione dovranno essere restituiti al Promotore, che provvederà a proprie spese al recupero dei Farmaci e al loro successivo smaltimento.

Art. 5 – Corrispettivo
Il Promotore si impegna a versare all' Istituto, secondo le modalità dettagliate nel contratto, un importo pari a euro 5.900,00 (euro cinquemilanovecento/00) a paziente
per lo svolgimento di tutte le attività della Sperimentazione, come di seguito riportato:

Visita	Costo singola visita
Baseline	€ 1.500,00
-7	€ 100,00
-6	€ 100,00

-3	€ 100,00
-1	€ 100,00
0	€ 0,00
+2	€ 50,00
+6	€ 50,00
+10	€ 50,00
+14	€ 50,00
+20	€ 50,00
+24	€ 50,00
+28	€ 300,00
+100	€ 850,00
FU M6	€ 850,00
FU M9	€ 850,00
FU M12	€ 850,00
TOTAL	**€ 5.900,00**

This amount shall be divided as follows:
EURO 3.350,00 (in words: three thousand, three hundred fifty Euros /00)
After receiving the case report forms up to 100 days after the treatment;

EURO 2.550,00 (in words: two thousand, five hundred fifty Euros /00)
After receiving the case report forms up to one year after the transplant.

In case a patient has been enrolled but has not completed all the visits as set out in the Protocol, the amount per patient will be paid accordingly to the Clinical Trial activities actually carried out, as per the visits table above.

Furthermore, the Promoter shall pay in addition **EURO 500,00** (in words: five hundred Euros/00) per patient, if requested by the Promoter, for the 5

-3	€ 100,00
-1	€ 100,00
0	€ 0,00
+2	€ 50,00
+6	€ 50,00
+10	€ 50,00
+14	€ 50,00
+20	€ 50,00
+24	€ 50,00
+28	€ 300,00
+100	€ 850,00
FU M6	€ 850,00
FU M9	€ 850,00
FU M12	€ 850,00
TOTALE	**€ 5.900,00**

Tale importo sarà suddiviso come segue:
EURO 3.350,00
(tremilatrecentocinquanta/00)
Dopo dopo il ricevimento delle schede raccolta dati fino a 100 giorni dopo il trattamento;

EURO 2.550,00
(duemilacinquecentocinquanta/00)
Dopo il ricevimento delle schede raccolta dati fino a un anno dal trapianto.

Nel caso in cui un paziente sia stato arruolato ma non abbia completato tutto l'iter previsto dal Protocollo, il contributo per paziente sarà corrisposto proporzionalmente all'attività effettivamente svolta, secondo lo schema di visite sopra riportato.

Inoltre, qualora applicabile, il Promotore pagherà ulteriori **EURO 500,00** (cinquecento/00) a paziente, per i 5 prelievi a paziente per la valutazione di

specimens taken per patient to assess the pharmacokinetics foreseen per day, in accordance with the Protocol – 6.	farmacocinetica prevista come da Protocollo (giorno –6).
Furthermore, the Promoter shall pay an additional **EURO 300,00** (in words: three hundred Euros/00), for each visit per patient referred to the long-term follow-up phase (this phase has a minimum duration of two years, in accordance with the Protocol).	Inoltre, il Promotore pagherà ulteriori **EURO 300,00** (trecento/00), per ogni visita per paziente relativamente alla fase di follow up a lungo termine (come da Protocollo questa fase ha una durata minima di due anni).
The Promoter undertakes to pay to Institution a further additional amount equal to **EURO 150,00** (in words: one hundred fifty/00), for each reconstitution of the clinical trial drug per patient (Treosulfan 1000/5000 mg/Busulfan 6mg/ml) to be paid to the Institution Pharmacy, in addition to **EURO 50,00**, (in word: fifty/00) , to store the experimental drug (Treosulfan 1000/5000 mg Busulfan 6mg/ml), this amount shall also be paid to the Institution Pharmacy.	Il Promotore si impegna a versare in favore dell' Istituto un'ulteriore quota aggiuntiva pari a **EURO 150,00** (centocinquanta/00) per ogni ricostituzione del farmaco sperimentale a paziente (Treosulfano 1000/5000 mg/Busulfano 6mg/ml) da corrispondere alla Farmacia dell' Istituto oltre ad una quota di **EURO 50,00** (cinquanta/00) per la conservazione del farmaco sperimentale (Treosulfano 1000/5000 mg Busulfano 6mg/ml) anche tale cifra verrà corrisposta alla Farmacia dell' Istituto.
The Promoter shall pay Institution a proportional quote for the patients who terminate the treatment prior to the date foreseen by the Protocol, the quota shall be calculated on the basis of the treatments actually received by each patient.	Per i pazienti che termineranno il trattamento prima di quanto previsto dal Protocollo, il Promotore riconoscerà all' Istituto una quota proporzionalmente calcolata sulla base dei trattamenti effettivamente eseguiti da ciascun paziente.
The Promoter undertakes to adjust the fee amount to be paid to the Institution, if both Parties decide to increase the number of the enrolled patients.	Nel caso in cui entrambe le parti decidessero di aumentare il numero dei pazienti da arruolare, il Promotore si impegna ad adeguare l'importo del compenso dovuto a favore dell' Istituto.
Institution shall not receive any fee for patients who cannot be assessed., However, patients who were eligible for participation after evaluation of in- / exclusion criteria at day of registration and randomized into the study, but subsequently dropped-out prior to start of conditioning treatment (day -7) will be	L' Istituto non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili. Tuttavia, per i pazienti considerati eleggibili alla partecipazione a seguito della valutazione dei criteri di inclusione ed esclusione il giorno della registrazione e randomizzati nello studio ma che, conseguentemente, hanno abbandonato lo studio prima di

reimbursed with regard to assessment of baseline characteristics (1.500,00 Euro for baseline documentation).	iniziare il trattamento previsto (giorno -7) sarà rimborsato per la valutazione delle caratteristiche di base (euro 1.500,00 per la documentazione basale).
The Promoter undertakes to pay the amount due, in accordance with this article on the basis of the appropriate supporting schedule duly approved by Institution and the Promoter. The above fee shall be paid half-yearly, based on the number of patients enrolled in the respective period, the treatments received by them, in accordance with the Protocol and the presence of the respective CRFs duly compiled and deemed valid by the Promoter based on the activities conducted.	Il Promotore si impegna a liquidare quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto giustificativo approvato dall' Istituto e dal Promotore. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con cadenza semestrale, sulla base del numero dei pazienti arruolati nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.
The above amounts also include the costs incurred to perform all the activities necessary to conduct the Clinical Trial, as envisaged by the Protocol, until all the Data Reporting Forms have been completed for the patients enrolled.	Gli importi di cui sopra comprendono altresì i costi sostenuti per lo svolgimento di tutte le attività necessarie alla conduzione della Sperimentazione, così come previsto dal Protocollo, fino al completamento di tutte le Schede Raccolta Dati per i pazienti arruolati.
Institution shall not receive any fee for patients who cannot be assessed due to non-compliance with the Protocol, violating GCP or failing to comply with the applicable laws and regulations which govern clinical trials on medicinal products. Institution shall also not be entitled to receive any fee for patients enrolled after the Clinical Trial interruption and/or conclusion notification or in excess of the maximum number of persons agreed between the Parties.	L' Istituto non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle GCP o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L' Istituto non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti arruolati successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione od oltre il numero massimo di soggetti concordato tra le parti.
The Promoter undertakes to reimburse Institution the respective costs, subject to	Qualora, durante l'esecuzione della Sperimentazione, a seguito della

the Promoter's, if after having administered the Drugs under study it becomes necessary, in the Clinical Trial Director's opinion and to safeguard the patient, to conduct investigations and/or procedures during the conduct of the Clinical Trial which were not envisaged by the Protocol and are duly documented. Costs for treatment of (serious) adverse events which are not related to IMP will not be reimbursed.	somministrazione dei Farmaci in studio, si rendesse necessaria, a giudizio del Responsabile della Sperimentazione e a garanzia del paziente, l'esecuzione di indagini e/o procedure non previste dal Protocollo e regolarmente documentate, il Promotore si impegna a rimborsare all' Istituto i relativi costi. I costi per il trattamento di eventi avversi (seri) non collegati all'IMP non saranno rimborsati.
The Promoter may integrate the Agreement, and foresee an adequate increase of the above fee if it becomes necessary to increase the economic support in favour of Institution while conducting the Clinical Trial. The amounts will be paid to the Institution upon presentation of regular invoice, based on what has been accrued and reported for the reference period presented by the Promoter/CRO.	Se, nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell' Istituto, il Promotore potrà integrare il Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del compenso di cui sopra. Gli importi saranno corrisposti all'Istituto a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di quanto maturato e rendicontato nel periodo di riferimento presentata dal Promotore/CRO.
The report drafted by the Promoter/CRO shall be sent to the following address: ufficio.sperimentazione@aob.it The amounts in question shall be paid to Institution within 30 days after receipt of invoice, at the end of the month. Institution undertakes to invoice to: medac GmbH Jochen Kehne, PhD Theaterstrasse 6 22880 Wedel, Germany mail: j.kehne@medac.de	Il prospetto/rendiconto giustificativo predisposto dal Promotore/CRO dovrà essere inviato al seguente indirizzo: ufficio.sperimentazione@aob.it Gli importi in questione saranno liquidati all' Istituto entro 30 giorni a fine mese data fattura. L' Istituto si impegna a fatturare a:. medac GmbH Jochen Kehne, PhD Theaterstrasse 6 22880 Wedel, Germany mail: j.kehne@medac.de
The amounts shall be paid by bank transfer, using the following references:	Il pagamento degli importi deve avvenire a mezzo bonifico bancario, utilizzando i seguenti riferimenti:

IBAN: T46C0101504800000070188763 SWIFT: BPMOIT22XXX BANK: BANCO DI SARDEGNA SPA AGENZIA 11 VIA BONARIA, CAGLIARI BENEFICIARY: AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU, PIAZZALE RICCHI N. 1, 09121 CAGLIARI Pursuant to art. 35, paragraph 28 of Decree Law (D.L.) No. 223 dated 4th July 2006 containing "Measures to counter tax evasion and avoidance", converted with Law No. 248 dated 4th August 2006 (amended by art. 13-ter of Law No. 134 dated 7th August 2012, referred to as the "growth law", by Decree Law No. 69 dated 21st June 2013 referred to as the "action decree", converted with Law No. 98 dated 9th August 2013, and by Decree Law No. 76 dated 28th June 2013, referred to as the "labour decree", converted with Law No. 99 dated 9th August 2013), the Promoter shall only pay Institution after verifying that the Institution: a. has correctly fulfilled the remuneration, Social Security, insurance, and tax obligations or however, the obligations relating to all the workers employed to conduct the Clinical Trial; b. has fulfilled the obligations set forth in the point above, by submitting a copy of the respective F24 form, or equivalent documentation or a sworn statement by a labour consultant (or other authorised person), or a current copy of the Single Insurance Contribution Payment Certificate	IBAN: T46C0101504800000070188763 SWIFT: BPMOIT22XXX BANCA: BANCO DI SARDEGNA SPA AGENZIA 11 VIA BONARIA, CAGLIARI BENEFICIARIO: AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU, PIAZZALE RICCHI N. 1, 09121 CAGLIARI Ai sensi dell'art. 35, comma 28, D.L. n. 223 del 4 luglio 2006 recante "Misure di contrasto dell'evasione e dell'elusione fiscale", convertito con L. n. 248 del 4 agosto 2006 (modificato dall'art. 13-ter della L n. 134 del 7 agosto 2012 detta "legge sviluppo", dal D.L. n. 69 del 21 giugno 2013 "decreto del fare", convertito con L. n. 98 del 9 agosto 2013, e dal D.L. n. 76 del 28 giugno 2013 "decreto lavoro", convertito con L. n. 99 del 9 agosto 2013), il Promotore effettuerà i pagamenti all' Istituto solamente dopo aver verificato che l'Istituto: a. Abbia correttamente adempiuto agli obblighi retributivi, previdenziali, assicurativi, fiscali o comunque relativi a tutti i lavoratori impiegati nell'esecuzione della Sperimentazione; b. abbia adempiuto agli obblighi di cui al punto precedente tramite l'invio di copia del relativo mod. F24 o della documentazione equivalente o una dichiarazione giurata da un consulente del lavoro (o della persona autorizzata), o di una corrente copia del certificato di

(DURC) which will be requested directly by the Sponsor by accessing the public online platforms.	assicurazione singolo Contributo di pagamento (DURC) richiesta direttamente dal Promotore accedendo alle piattaforme pubbliche.
Art. 6 – Duration, Withdrawal and Termination	**Art. 6 – Durata, Recesso e Risoluzione**
The Agreement shall be effective from the date the Agreement is entered into, and shall remain in force until the Clinical Trial is concluded, as envisaged by the Protocol, presumably during the second quarter of 2021.	Il Contratto decorre dalla data della sua ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino alla conclusione della Sperimentazione, prevista dal Protocollo presumibilmente nel secondo trimestre del 2021.
The Agreement shall be agreed to be tacitly renewed until the actual Clinical Trial completion date, if the Clinical Trial continues after the time limit indicated in the Protocol.	Qualora la Sperimentazione dovesse proseguire oltre il termine indicato nel Protocollo, il Contratto si intende tacitamente rinnovato sino all'effettiva data di conclusione della Sperimentazione.
The Promoter reserves the right to withdraw from the Agreement, at any time for any reason, by means of a written notification and giving 30 days notice to be sent to the Institution by registered letter with recorded delivery or by certified e-mail. Such notice shall be effective from the date of receipt by Institution.	Il Promotore, si riserva il diritto di recedere dal Contratto in qualunque momento e per qualsiasi motivo, mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare all' Istituto con raccomandata A.R. Tale preavviso avrà effetto dal momento del ricevimento da parte dell' Istituto.
However, if the Promoter withdraws, the obligations undertaken and the expenses incurred by Institution at the date of the withdrawal notification shall apply. In particular, the Promoter shall pay Institution all expenses which are documented and irrevocable and which Institution incurred in order to ensure the correct and effective conduct of the Clinical Trial, as well as the fees due and payable up to that date.	In caso di recesso del Promotore sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e le spese effettuate dall'Istituto alla data della comunicazione di recesso. In particolare il Promotore liquiderà all' Istituto tutte le spese documentate e non revocabili che questo abbia sostenuto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati.
In the event of early withdrawal, the Promoter, as the original proprietor, shall be entitled to receive every result, even partial result, obtained by Institution after	In caso di recesso anticipato, il Promotore ha diritto di ricevere, quale proprietario a titolo originario, ogni risultato, anche parziale, ottenuto dall' Istituto a seguito e

and during the Clinical Trial. The Institution reserves the right to withdraw from the Agreement by means of a written notification and giving 30 days notice to be sent to the Promoter by registered letter with recorded delivery or by certified e-mail in the following cases: 1. Bankruptcy declaration or the start of other insolvency proceedings (arrangement with creditors, receivership, extraordinary administration) against the Promoter; 2. The Promoter's insolvency, proposition of arrangement with the Promoter's creditors, also out-of-court arrangement or the start of enforcement procedures against the Promoter; 3. Transfer of all or a part of its assets to creditors or the definition of an agreement with creditors for a debt moratorium. The notice shall be effective from the date of receipt by the Promoter. The Promoter undertakes to hold Institution harmless from the obligations assumed and the proven expenses incurred up to the date of the withdrawal notification and to pay all documented and irrevocable expenses incurred by Institution in order to ensure the Clinical Trial is conducted correctly and effectively, as well as the fees due and payable up to that date. Each Party may interrupt the Clinical Trial at any time with immediate effect, if there is a valid and documented reason to deem that continuation of the Clinical Trial may represent an unacceptable risk for the patients' safety and health. If the Clinical Trial is interrupted, the Promoter shall reimburse the Institution	nel corso della Sperimentazione. L' Istituto ai sensi dell'art. 1373, comma secondo c.c., si riserva il diritto di recedere dal Contratto mediante comunicazione scritta e con preavviso di 30 giorni da inoltrare al Promotore con raccomandata A.R. nei casi di: 1. Dichiarazione di fallimento o inizio di altra procedura concorsuale (concordato preventivo, amministrazione controllata, amministrazione straordinaria) nei confronti del Promotore; 2. Insolvenza del Promotore, proposizione di concordati anche stragiudiziali con i creditori del Promotore o avvio di procedure esecutive nei confronti del Promotore; 3. Cessione di tutti o di parte dei suoi beni 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. Il Promotore si impegna a liberare l' Istituto dagli obblighi assunti e dalle spese effettuate sino alla data della comunicazione di recesso, liquidando ogni spesa documentata e revocabile sostenuta dall'Istituto al fine di garantire la corretta ed efficace esecuzione della Sperimentazione, nonché i compensi sino a quel momento maturati. Ciascuna delle Parti può interrompere la Sperimentazione in qualunque momento con effetto immediato qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti.

the proven expenses and fees actually accrued and documented up to that date.	In caso di interruzione della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Istituto i rimborsi delle spese comprovate e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.
The Agreement shall be agreed to be lawfully terminated, pursuant to art. 1456 of the Italian Civil Code, if the Clinical Trial is not conducted in compliance with Legislative Decree No. 200 dated 6th November 2007, with Legislative Decree No. 211 dated 24th June 2003 and with the GCP in force.	Il Contratto deve intendersi risolto di diritto ai sensi dell'art. 1456 c. c. qualora la Sperimentazione non venga condotta in conformità al D. Lgs. n. 200 del 6 novembre 2007, al D.Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e alle GCP in vigore.
If the Agreement is terminated, the Institution shall be entitled to be reimbursed the proven expenses actually incurred and to a fee proportional to the activity conducted up to the date of termination.	In caso di risoluzione del Contratto l' Istituto avrà diritto al rimborso comprovato delle spese effettivamente sostenute e ad un compenso proporzionale all'attività svolta sino al momento della risoluzione..
Art. 7 – Insurance Cover In order to safeguard the Clinical Trial participants, as well as to guarantee civil responsibility of the Institution, of the Clinical Trial Director and of all the involved staff, the Promoter acknowledges having taken out insurance policy No. 390-01585608-14038, with the following Insurance Company: HDI Global SE – General Agent for Italy, regarding third-party liability to cover any damage arising from participating in the clinical trial, pursuant to and in accordance with the provisions of Ministerial Decree of 14.07.2009 (Annex 2). Furthermore, the Promoter undertakes to extend or renew the insurance contract taken out in order to ensure that the insurance contract expiry date coincides with the actual end of the Clinical Trial.	**Art. 7 – Copertura assicurativa** A tutela dei partecipanti alla Sperimentazione clinica, nonchè a garanzia della responsabilità civile dell' Istituto, del Responsabile della Sperimentazione e di tutto il personale coinvolto nella stessa, il Promotore da atto di avere stipulato con la Compagnia HDI-Global SE – Agenzia per l' Italia, la polizza assicurativa n. 390-01585608-14038, per la responsabilità civile verso terzi per la copertura di eventuali danni derivanti dalla partecipazione alla sperimentazione, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dal D.M. 14.07.2009 (Allegato 2). Il Promotore si obbliga, inoltre, a prorogare o rinnovare il contratto di assicurazione stipulato, ai fini della coincidenza della scadenza dello stesso con il termine reale della Sperimentazione.

Art. 8 – Final report and use of results	Art. 8 – Relazione finale ed utilizzazione dei risultati
Prejudice to the right to be recognized as the author, all the data, results, inventions, whether eligible to be patented or not, obtained during the Clinical Trial or arising from conducting the Clinical Trial, are the Promoter's exclusive property, except for the inventors' right to be acknowledged as the authors, and may be used freely by the Promoter in Italy and abroad. Accordingly, the Institution undertakes to report promptly to the Promoter every result or invention arising from the Clinical Trial and to do everything within its area of responsibility to enable the Promoter to exercise its rights, including the preparation of documents and certificates.	Fermo il diritto a essere riconosciuto autore, tutti i dati, i risultati, le invenzioni, siano essi brevettabili o meno, ottenuti nel corso o derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà esclusiva del Promotore, salvo il diritto degli inventori di esserne riconosciuti autori, e potranno essere dallo stesso liberamente utilizzati in Italia e all'estero. L' Istituto, pertanto, si impegna a rivelare prontamente al Promotore ogni risultato o invenzione derivante dalla Sperimentazione e a fare quanto di sua competenza, inclusa la redazione di documenti e certificati, per consentire al Promotore l'esercizio dei suoi diritti.
The Institution also states that it is not entitled to any royalty or other additional fees, besides the fee envisaged in art. 5 above, in relation to the Promoter exercising its rights of use or exploitation of the results and/or inventions arising from the Clinical Trial.	L' Istituto dichiara altresì di non avere diritto ad alcuna royality o altri compensi addizionali, oltre al compenso previsto nel precedente art. 5, in relazione all'esercizio dei diritti di utilizzo o sfruttamento da parte del Promotore dei risultati e/o invenzioni derivanti dalla Sperimentazione.
The Institution may use the Clinical Trial results, free of charge, for its own internal, scientific and research purposes, which are not of a commercial nature (for example: seminars, congresses, conferences and educational-institutional activities), but shall not be authorised to include them in scientific publications without the Promoter's written consent. However, the right to use the Clinical Trial results shall be exercised in consultation with the Promoter in order to comply with the limits imposed by the need to ensure their confidentiality and patent protection of the respective intellectual property rights.	L' Istituto potrà utilizzare in modo gratuito i risultati della Sperimentazione per propri scopi interni, scientifici e di ricerca, che non abbiano carattere commerciale (es. seminari, congressi, convegni e attività didattico-istituzionale), ma non potrà farne oggetto di pubblicazione scientifica senza il consenso scritto del Promotore. La facoltà di utilizzo dei risultati della Sperimentazione deve comunque essere esercitata in accordo con il Promotore nel rispetto dei limiti imposti dalla necessità di garantire la segretezza degli stessi e la tutela brevettuale dei relativi diritti di proprietà intellettuale.

The Parties mutually acknowledge that they shall remain the owners of the industrial and intellectual property rights relating to their own prior background knowledge and their own knowledge developed or gained during the Clinical Trial, but regardless and independent of its conduct (sideground knowledge). The provisions of this article shall also remain valid and effective after the termination or lapse of the effects of the Agreement.	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 della Sperimentazione, ma a prescindere e indipendentemente dalla sua conduzione (sideground knowledge). Le disposizioni del presente articolo resteranno valide e efficaci anche dopo la risoluzione o la cessazione degli effetti del Contratto.
Art. 9 – Secrecy and data dissemination The Institution undertakes to comply with and to ensure compliance by the Clinical Trial Director, by the participating Investigators and by the additional staff involved in the Clinical Trial during the Clinical Trial's conduct and after its conclusion, related to secrecy regarding facts, information, knowledge, data and documents (hereafter, referred to as the "Information") of which they become aware directly, or which are communicated by the Promoter in relation to the conduct of the Clinical Trial and the execution of the Agreement, and not to disclose such information to third parties. The Institution, the Clinical Trial Director, the participating Investigators and the other Institution staff involved in the Clinical Trial are also under an obligation not to use the information communicated by the Promoter for purposes other than the purposes for which they were provided, but to use them for the sole purposes of the Clinical Trial. This confidentiality obligation does not refer to information that was already known to Institution at the date of the	**Art. 9 – Segretezza e Diffusione dei dati** L' Istituto si impegna ad osservare e a fare osservare al Responsabile della Sperimentazione, agli Sperimentatori partecipanti e agli ulteriori propri dipendenti coinvolti nella Sperimentazione, durante l'esecuzione della Sperimentazione e successivamente alla sua conclusione, il segreto rispetto a fatti, informazioni, cognizioni, dati e documenti (qui di seguito "Informazioni") di cui vengano direttamente a conoscenza o che vengano comunicati dal Promotore in relazione all'esecuzione della Sperimentazione e al Contratto, non divulgando tali informazioni a terzi. L' Istituto, il Responsabile della Sperimentazione, gli Sperimentatori partecipanti e gli altri dipendenti dell' Istituto coinvolti nella Sperimentazione sono tenuti altresì a non utilizzare le informazioni comunicate dal Promotore per scopi diversi da quelli per i quali sono state fornite, ma ad impiegarle ai fini esclusivi della Sperimentazione. Tale obbligo di riservatezza non riguarda le informazioni che al momento della comunicazione da parte del Promotore

Promoter's communication and that this circumstance can be demonstrated, to information that entered the public domain, but not due to the Institution or was disclosed to Institution by a third-party not bound by secrecy obligations.	fossero già in possesso dell' Istituto e ciò sia dimostrabile, divenissero di pubblico dominio non per colpa dell' Istituto o fossero rivelate all' Istituto da una terza parte non vincolata da obblighi di segretezza.
The Parties acknowledge that the privileged and confidential information provided by the other Party in order to conduct the Clinical Trial is the exclusive property of the Party that disclosed such information.	Le Parti riconoscono che le informazioni riservate e confidenziali fornite all'altra Parte per l'esecuzione della Sperimentazione sono di proprietà esclusiva della Parte che le ha rivelate.
Each Party has an obligation to return the privileged and confidential information received in the case of a specific request by the owner.	In caso di specifica richiesta da parte del titolare, ciascuna Parte è tenuta a restituire le informazioni riservate e confidenziali ricevute.
The Parties have an obligation to store the privileged and confidential information by using adequate storage methods and taking the necessary precautions, with the diligence required by the circumstances.	Le Parti sono tenute a conservare le informazioni riservate e confidenziali utilizzando adeguate modalità di conservazione e le necessarie precauzioni, con la diligenza richiesta dalle circostanze.
The Parties are not authorised to copy and spread privileged and confidential information in any way or by using any means.	Le Parti non possono riprodurre e divulgare in alcun modo o attraverso alcun mezzo le informazioni riservate e confidenziali.
Furthermore, the Parties undertake to process the personal data of which they become aware during the Clinical Trial, for any reason whatsoever, in compliance with the provisions set out in Legislative Decree No. 196 dated 30th June 2003 "Personal Data Protection Code", as subsequently amended and integrated.	Le Parti si impegnano, inoltre, a trattare i dati personali di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante la Sperimentazione in conformità a quanto disposto dal D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e s.m.i.
The Parties guarantee the adequate and correct dissemination and publication of the Clinical Trial results. The Promoter is under an obligation to promptly render public the results obtained at the end of the Clinical Trial, as soon as the results are made available by all the participating Centres, and however, no later than 12 months from the date the Clinical Trial is	Le Parti garantiscono l'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati della Sperimentazione. Il Promotore, ai sensi della citata Circolare Ministeriale n. 6 del 02/09/2002 e del D.M. 21/12/2007, è tenuto a rendere pubblici tempestivamente, non appena disponibili da parte di tutti i Centri partecipanti e comunque non oltre 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, i

concluded and subject to patent protection, by also using the specific section of the "Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche" (National Observatory on Clinical Trials (hereafter, referred to as the "OsSC"), pursuant to the cited Ministerial Circular No. 6 dated 02/09/2002 and Ministerial Decree of 21/12/2007.	risultati ottenuti a conclusione della Sperimentazione e soggetto alla tutela brevettuale, utilizzando anche la specifica sezione dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (in seguito "OsSC"), ai sensi della Circolare Ministeriale nr. 6 del 02/09/2002 e il Decreto Ministeriale del 21/12/2007.
The Clinical Trial Director is entitled to disseminate and publish, without any limitation, the results of the Clinical Trial obtained at the Institution facility, in compliance with the provisions in force which govern the confidentiality of sensitive data and patent protection, as well as in compliance with the terms and conditions set out in the Agreement, pursuant to art. 5, paragraph 3, sub-section c) of Ministerial Decree of 12/05/2006.	Ai sensi dell'art. 5, comma terzo, lett. c) del D.M. 12/05/2006, il Responsabile della Sperimentazione ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati della Sperimentazione ottenuti presso l' Istituto, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al Contratto.
The Clinical Trial Director shall transmit to the Promoter a copy of the document to be presented or published at least 60 days prior to the date of its presentation or publication to ensure the correctness of the data collection and truthfulness of the data processing. The Promoter shall re-examine the document together with the Director, if queries relating to the document's scientific integrity and/or questions relating to regulatory aspects arise. The Director duly accepts to make the changes suggested by the Promoter or to include the Promoter's suggestions in the publication or presentation, if they do not conflict with the data reliability.	Per garantire la correttezza della raccolta e la veridicità dell'elaborazione dei dati, il Responsabile della Sperimentazione dovrà trasmettere al Promotore copia del documento oggetto di presentazione o di pubblicazione almeno 60 giorni prima della sua presentazione o pubblicazione. Nel caso in cui dovessero sorgere questioni relative all'integrità scientifica del documento e/o questioni afferenti gli aspetti regolatori, il Promotore provvederà al riesame del documento unitamente al Responsabile. Il Responsabile accetta di effettuare le modifiche suggerite dal Promotore o di includere i suggerimenti del Promotore nella pubblicazione o presentazione, se non in contrasto con l'attendibilità dei dati.
The Promoter acknowledges that it is not entitled to request the information contained in the document to be deleted and shall not change the contents, except	Il Promotore riconosce di non aver diritto di chiedere l'eliminazione delle informazioni contenute nel documento e non dovrà modificarne il contenuto, salvo

when such requests and changes are necessary for the purposes of patent protection, except for data reliability. The Promoter may only refuse consent for publication for legitimate cause. Legitimate cause in this sense is the intention first of all to take the necessary steps towards patent applications. The Promoter may request the Clinical Trial Director to defer the document's publication or presentation by a further 90 days for the purpose of submitting a patent application and if found necessary. The Clinical Trial Director shall not publish the data of its own Centre until all the clinical trial results (multicentric publication) have been published in full, or for at least 12 months from the Clinical Trial's conclusion, interruption or early closure.	quando tali richieste e modifiche siano necessarie ai fini della tutela brevettuale, fatta salva l'attendibilità dei dati. Il Promotore può rifiutare solo il consenso per la pubblicazione per giusta causa. S'intende giusta causa l'intenzione prima di tutto a prendere le misure necessarie per le domande di brevetto. Il Promotore, allo scopo di presentare una richiesta di brevetto e qualora risulti necessario, potrà chiedere al Responsabile della Sperimentazione di differire di ulteriori 90 giorni la pubblicazione o presentazione del documento. Il Responsabile della Sperimentazione non potrà pubblicare i dati del proprio Centro sino a che tutti i risultati della Sperimentazione (pubblicazione multicentrica) siano stati integralmente pubblicati ovvero per almeno 12 mesi dalla conclusione della Sperimentazione, dalla sua interruzione o chiusura anticipata.
Art. 10 – Privacy Protection The Parties undertake to comply with the Privacy Laws (as defined below), with particular reference to the profiles relating to data processing procedures, data requirements, designation of the Persons in charge of data processing and Data Processors, the safe custody and safety of the information. The Parties duly acknowledge that acting in full compliance with Privacy Laws represents an essential condition in order to conduct the Clinical Trial correctly. The Institution warrants, for itself and for the Clinical Trial Director, it is fully aware of all the obligations arising from any applicable provisions relating to professional secrecy in the medical field	**Art. 10 – Tutela della Privacy** Le Parti si impegnano a rispettare le Leggi Privacy (come di seguito definite), con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e alla sicurezza delle informazioni. Le Parti riconoscono che agire in piena conformità alle Leggi sulla Privacy è una condizione essenziale per la corretta esecuzione della Sperimentazione. L' Istituto garantisce, per sé e per il Responsabile della Sperimentazione, di essere pienamente a conoscenza di tutti gli obblighi derivanti da qualsiasi normativa applicabile relativa al segreto

and the protection of patients' personal data, including by way of example, Directive 95/46/EC dated 24th October 1995, Legislative Decree No. 196 dated 30th June 2003, as subsequently amended and integrated.	professionale in campo medico e alla protezione dei dati personali dei pazienti, inclusi a titolo esemplificativo la Direttiva 95/46/CE del 24 ottobre 1995, il D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 e s.m.i.
The Parties, each within their own area of responsibility, undertake to maintain confidential and to adopt every technical and organisational security measure imposed by the laws and regulations which govern clinical trials and by the respective guidelines to protect the data collected when conducting the Clinical Trial against accidental or unlawful destruction, accidental loss and damage, changes, disclosure or unauthorised access and against every other unlawful and unauthorised form of processing.	Le Parti si impegnano, ciascuna per quanto di propria competenza, a mantenere la riservatezza e ad adottare ogni misura di sicurezza tecnica e organizzativa imposta dalla normativa in materia di sperimentazioni cliniche e dalle relative linee guida per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione della Sperimentazione contro accidentali o illegittime distruzioni, accidentali perdite e danni, alterazioni, divulgazioni o accessi non autorizzati e contro ogni altra illegittima e non autorizzata forma di trattamento.
The Parties mutually acknowledge that Institution and the Promoter shall act as independent Data Controllers, each in relation to their own area of responsibility, in order to conduct the Clinical Trial.	Le Parti riconoscono reciprocamente che per lo svolgimento della Sperimentazione l' Istituto e il Promotore agiranno quali Titolari autonomi del trattamento, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza.
The Parties agree that the CRO and the Clinical Trial Director, each in relation to their own area of responsibility, shall act as Data Processors on behalf of the Promoter and Institution.	Le Parti convengono che la CRO e il Responsabile della Sperimentazione, ciascuno per quanto attiene il proprio ambito di competenza, agiranno quali Responsabili del trattamento rispettivamente per conto del Promotore e dell' Istituto.
The Parties undertake to act so that all their staff involved in conducting the Clinical Trial and executing the Agreement complies with the Privacy Laws and with the Promoter's instructions regarding personal data protection, including the aspects relating to data safety and confidentiality.	Le Parti si impegnano affinché tutto il proprio personale coinvolto nello svolgimento della Sperimentazione e nell'esecuzione del Contratto rispetti le Leggi sulla Privacy e le istruzioni del Promotore relativamente alla protezione dei dati personali, inclusi gli aspetti relativi alla sicurezza e alla confidenzialità dei dati.
Institution shall permit the CRO and/or the Promoter to access the clinical data (including the medical records) by its	L' Istituto consentirà alla CRO e/o al Promotore di dare accesso ai dati clinici (incluse le cartelle cliniche) al proprio

designated person responsible, in presence of the Clinical Trial Director or his authorized delegate, and all other information that may be relevant for the Clinical Trial, while complying with the data safety measures and data confidentiality.	incaricato designato, in presenza del Responsabile della Sperimentazione o di un suo delegao autorizzato, e ad ogni altra informazione che possa essere rilevante per la Sperimentazione, rispettando le misure di sicurezza e la confidenzialità dei dati.
The Institution and the Clinical Trial Director undertake to inform clearly and fully every patient (when possible in relation to age), his/her parents or the patient's legally acknowledged representative, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and procedures adopted to process the personal data. Such information shall be provided before the Clinical Trial starts, including the respective preliminary and screening phases.	L' Istituto e il Responsabile della Sperimentazione si impegnano ad informare in modo chiaro e completo ogni paziente (quando possibile in relazione all'età), i suoi genitori/ rappresentante legalmente riconosciuto, circa natura, finalità, risultati, conseguenze, rischi e modalità del trattamento dei dati personali. Tale informativa deve essere fornita prima che abbia inizio la Sperimentazione, incluse le relative fasi prodromiche e di screening.
However, before the patient is enrolled, the Clinical Trial Director or his authorised delegate shall obtain the younger patient's written informed consent (when possible in relation to age), of his/her parents, or the written informed consent of the patient's legally acknowledged representative: (i) to participate in the Clinical Trial; (ii) to communicate the respective confidential information; (iii) to process personal data; (iv) to transfer documentation containing the patients' personal data, including health-related sensitive data, to the CRO and/or to the Promoter (or to group member companies), to the competent authorities and/or to other institutions, also outside the European Union, in compliance with the Privacy Laws.	Prima dell'arruolamento del paziente, pertanto, il Responsabile della Sperimentazione o un suo delegato autorizzato, deve ottenere per iscritto il l'assenso informato del paziente minore (quando possibile in relazione con l'età), dei suou genitori/ rappresentante legalmente riconosciuto a: (i) partecipare alla Sperimentazione; (ii) comunicazione delle relative informazioni confidenziali; (iii) trattamento dei dati personali; (iv) trasferimento della documentazione contenente i dati personali del paziente, inclusi i dati sensibili sulla salute, alla CRO e/o al Promotore (o alle società del gruppo), alle competenti autorità e/o ad altre istituzioni, anche al di fuori della Unione Europea, in conformità alle Leggi sulla Privacy.
The Promoter may transmit the data to other group affiliates and third parties operating on its behalf, also abroad, in countries outside the E.U. granting the	Il Promotore potrà trasmettere i dati ad altre affiliate del gruppo e a terzi operanti per suo conto, anche all'estero, in paesi al di fuori dell'U.E. garantendo lo stesso

same level of privacy protection foreseen in the European Union.	livello di tutela della privacy previsto nell'Unione Europea.
Each Party, having acknowledged the mutually applicable rights, pursuant to art. 7 of Legislative Decree No. 196 dated 30th June 2003, as subsequently amended and integrated, and being duly informed regarding the provisions of art. 13 of the same Legislative Decree, expressly authorises the respective data to be entered in the other Party's databanks, including the data relating to the Clinical Trial Director and to the other Investigators involved, the case study provided by the Centre at the Institution facility, thereby permitting the other Party to process and communicate its data to third parties, if such processing or communication are rendered necessary for the following purposes referred to the Clinical Trial:	Ciascuna Parte, preso atto dei diritti reciprocamente spettanti ai sensi dell'art. 7 del D.L.gs. n. 196 del 30 giugno 2003 e s.m.i. e debitamente informata circa quanto previsto dall'art. 13 del medesimo D.Lgs., autorizza espressamente l'inserimento dei propri dati nelle banche dati dell'altra Parte, ivi inclusi quelli relativi al Responsabile della Sperimentazione e agli altri Sperimentatori coinvolti, alla casistica fornita dal Centro presso l' Istituto, consentendo all'altra Parte di trattare e comunicare i propri dati a terzi, qualora tale trattamento o comunicazione si rendano necessari per le seguenti finalità riferite alla Sperimentazione:
a. fulfilling specific accounting and tax obligations; b. managing and executing the relationship and the contractual obligations, c. research and survey activities; d. purposes associated with obligations envisaged by European Union laws, regulations or provisions, as well as by provisions issued by lawfully designated Authorities; e. managing litigation; f. statistical purposes; g. internal control services.	a. Adempimenti di specifici obblighi contabili e fiscali; b. Gestione ed esecuzione del rapporto e degli obblighi contrattuali, c. Attività di ricerca e indagine; d. Finalità connesse ad obblighi previsti da leggi, regolamenti o normative comunitarie, nonché da disposizioni impartite da Autorità a ciò legittimamente preposte; e. Gestione del contenzioso; f. Finalità di statistiche; g. Servizi di controllo interno.
Accordingly, the Parties expressly state they are aware of the rights acknowledged under art. 7 of Legislative Decree No. 196 dated 30th June 2003, in particular, the right to request an update, correction or cancellation of their personal data.	Le Parti dichiarano quindi espressamente di essere a conoscenza dei diritti a loro riconosciuti dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003, in particolare del diritto di richiedere l'aggiornamento, la rettifica o la cancellazione dei loro dati personali. Le obbligazioni e le previsioni del presente

The obligations and provisions of this article shall also continue to be valid and effective after the end of the Agreement and/or its effects, regardless of the reason it occurred.	articolo continueranno ad essere valide ed efficaci anche successivamente al termine del Contratto e/o dei suoi effetti, indipendentemente dalla causa per cui sia intervenuto.
Art. 11 – Amendments The Agreement represents the full agreement between the Parties. The Agreement may only be amended in writing with the consent of both Parties. Any amendments shall be subject to a document that integrates the Agreement and shall become effective from the latest date in which the amendments are signed.	**Art. 11 – Modifiche** Il Contratto costituisce l'intero accordo tra le Parti. Il Contratto può essere modificato solo per iscritto con il consenso di entrambe le Parti. Le eventuali modifiche saranno oggetto di atto integrativo al Contratto e decorreranno dalla data della loro ultima sottoscrizione.
Art. 12 – Anti-corruption discipline The Parties shall refrain from engaging in unlawful active or omissive conduct when conducting the Clinical Trial, and undertake not to engage in any conduct that conflicts with the anti-corruption discipline. Accordingly, Institution undertakes to comply with the provisions of L.D. 231/2001 Law No. 190 dated 6th November 2012, as subsequently amended and integrated, and Legislative Decree No. 33 dated 14th March 2013. Breach of the provisions envisaged in this article represents a serious default of theAgreement, pursuant to and in accordance with art. 1456 of the Italian Civil Code, and shall prejudice the trust relationship between the Parties.	**Art. 12 – Disciplina anti corruzione** Nell'esecuzione della Sperimentazione, le Parti devono astenersi dal porre in essere condotte illecite, attive od omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anti corruzione. L' Istituto si impegna quindi al rispetto di quanto prescritto dal D.Lgs. 231/2001 la L. n. 190 del 6 novembre 2012 e s.m.i. e dal D.Lgs. n. 33 del 14 marzo 2013. La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempienza del Contratto ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 c.c., risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.
Art. 13 – Transfer of rights The Agreement is a fiduciary Agreement, and therefore none of the parties, shall not be authorised to assign or transfer the Agreement to third parties without the prior written consent of the other parties, which will not be unreasonably withheld	**Art. 13 – Trasferimento diritti** Il Contratto ha carattere fiduciario e, pertanto, nessuna delle parti potrà cedere o trasferire lo stesso a terzi, senza il preventivo consenso scritto dell'altra Parte, che non sarà irragionevolmente negato o ritardato.

or delayed.	
Art. 14 – Tax charges The Agreement is drawn up on legal paper, pursuant to art. 2 of the Tariff (part I) of the stamp duty referred to in Presidential Decree No. 642 of 26/10/1972, as subsequently amended and integrated, and shall only be subject to registration in the event of use, in accordance with art. 5, paragraph 2 of the Consolidated Law (T.U.) of provisions regarding registration tax, duly approved with Presidential Decree No. 131 of 26/4/1986.	**Art. 14 – Oneri fiscali** Il Contratto viene redatto in carta legale ai sensi dell'art. 2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26/10/1972 n. 642 e s.m.i., e verrà assoggettato a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5 comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.
Revenue stamp expenses shall be borne by the Promoter, while the registration expenses shall be borne by the Party that requests registration.	Le spese di bollo sono a carico del Promotore, mentre quelle di registrazione sono a carico della Parte richiedente.
This Agreement is drawn up in 3 originals (2 originals with stamp duty).	Il presente Contratto viene redatto in n. 3 originali (n. 2 originali in bollo).
Art 15 – Jurisdiction The Agreement is governed by Italian law. In case of conflict between the Protocol and the present Agreement, the Protocol has priority in relation to scientific matters and for all issues related to the conduct of the Trial. For all other issues, priority will be given to the terms of the present Agreement.	**Art 15– Foro competente** La Convenzione è disciplinata dalla legge italiana. In caso di conflitto tra il Protocollo e la presente Convenzione, il Protocollo ha la precedenza per le questioni in materia scientifica e conduzione della Sperimentazione. Per tutti gli altri conflitti, la precedenza va ai termini della presente Convenzione.
The Parties undertake to settle any disputes by amicable means regarding the application, interpretation, execution and termination of this Agreement. Otherwise, any dispute arising between the Parties related to this Agreement shall be referred to the exclusive jurisdiction of the Court of Cagliari.	Le Parti si impegnano a risolvere gli eventuali conflitti concernenti l'applicazione, interpretazione, esecuzione e risoluzione del presente Contratto, mediante bonario componimento. In caso contrario, qualsiasi controversia insorga tra le Parti relativamente al presente Contratto sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Cagliari.
The present Agreement has been redacted in Italian and English. In case of linguistic conflicts in the present	La presente Convenzione è stata redatta in lingua italiana e inglese. In caso di

Agreement, the Italian language will prevail.	conflitti linguistici della presente Convenzione, prevarrà la lingua italiana.

Read, confirmed and signed / Letto, confermato e sottoscritto

On behalf of the Promoter medac GmbH / Per il Promotore medac GmbH

Wedel, dated __/__/____

_____
Director R&D / Medicinal Products
ppa. Prof. Uwe Pichlmeier-Fritz

_____
Managing Director / Amministratore Delegato
Nikolaus Stolberg

On behalf of AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU"
A.O. BROTZU / PER AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU

Cagliari, dated __/__/____

_____
The Legal Representative and Chairwoman of the Board of Directors / Il Rappresentante Legale
Dott.ssa Graziella Pintus

The Clinical Trial Director / Il Responsabile della Sperimentazione
For examination and acceptance / Per presa visione e accettazione

Cagliari, dated __/__/____

_____
The Clinical Trial Director
Dr. Maria Grazia Orofino