

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 21 AGO. 2018

Deliberazione 1793

**OGGETTO:** Autorizzazione studio dal titolo: "Studio osservazionale, multicentrico e prospettico per valutare l'aderenza al trattamento con GH in pazienti nell'età di transizione". Codice Protocollo: Aderenza al GH in età di transizione. Responsabile: Dott. Sandro Loche. Promotore: Dott. Sandro Loche. U.O.: S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro screening neonatali. P.O.: Microcitemico A.Cao.

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 22 AGO. 2018 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
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;

che il Dott. Sandro Loche della S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro screening neonatali dell'Azienda Ospedaliera G. Brotzu è promotore di uno studio osservazionale prospettico, non a scopo industriale, né utilizzato per lo sviluppo industriale del farmaco o, comunque, a fini di lucro, ai sensi dell'art. 6 del DM 17.12.2004;

che il Dott. Sandro Loche ha richiesto con nota del 10/05/2017 alla Ditta Merck Serono S.p.A, un contributo per la copertura delle spese aggiuntive non imputabili al SSN, riferibili allo studio di cui al paragrafo precedente;

che il Soggetto finanziatore, con nota del 20/09/2017 ha manifestato la propria disponibilità ad elargire un contributo, di Euro 290.000,00 (euro duecentonovantamila/00), da destinarsi alla copertura delle spese aggiuntive non imputabili al SSN;

**DANDO ATTO** che ai sensi dell'art. 2, comma 6, D.M. 17/12/2004, lo Sperimentatore/Promotore ha segnalato al Comitato Etico Indipendente, la propria volontà circa l'utilizzo della somma di cui sopra per la copertura delle spese connesse alla gestione e conduzione della sperimentazione medesima;

**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 di Cagliari;

**VISTO** l'allegato n. 2.20 al verbale n. 07 della riunione del 28/03/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, con il quale il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari ha approvato con prescrizioni la richiesta in oggetto;

il verbale del 19/04/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte

*M.M.*

segue deliberazione n. 1793 del 21 AGO. 2018

integrante e sostanziale, con cui il Comitato Etico ha preso atto dell'adempimento delle richieste e ritenuto, inoltre, congruo per la copertura delle spese aggiuntive, il contributo proposto dal Soggetto Finanziatore, con definitiva approvazione dello studio e della bozza di accordo economico da stipularsi tra soggetto finanziatore e A.O. Brotzu di Cagliari ;

**VISTO** l'allegato n. 1.10 al verbale n.08 della riunione del Comitato Etico del 03/05/2018, del quale si allega copia al presente atto per farne parte integrante e sostanziale, di ratifica della presa d'atto e approvazione del verbale del 19/04/2018;

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

tale studio spontaneo verrà effettuato tramite un contributo economico liberale elargito da Merck Serono S.p.A., ai sensi del D.M. del 17/12/2014;

gli aspetti economici di tale contributo da parte della Ditta Merck Serono S.p. A. per la realizzazione dello studio in oggetto sono regolamentati dall'accordo economico 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;

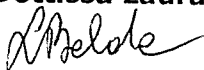
### DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione dello studio dal titolo: "Studio osservazionale, multicentrico e prospettico per valutare l'aderenza al trattamento con GH in pazienti nell'età di transizione". Codice Protocollo: Aderenza al GH in età di transizione. Responsabile: Dott. Sandro Loche. Promotore: Dott. Sandro Loche. U.O.: S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro screening neonatali. P.O.: Microcitemico A.Cao;
- di provvedere all'autorizzazione dell'accordo economico per lo studio in oggetto;
- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale.

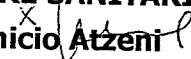
**IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO**

Dott.ssa Laura Balata



**IL DIRETTORE SANITARIO**

Dott. Vinicio Atzeni



**IL DIRETTORE GENERALE**

Dott.ssa Graziella Pintus



Dir. Medico M. Murgia

✓



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](http://www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_page)

CAGLIARI, 28/03/2018

PROT. **PG/2018/4410**

ALLEGATO N° 2.20  
al VERBALE N.07 della Riunione del 28 marzo 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 **28 marzo 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:

**Studio osservazionale, multicentrico e prospettico per valutare l'aderenza al trattamento con GH in pazienti nell'età di transizione**

Codice protocollo: **Aderenza al GH in età di transizione**

Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Sandro Loche**

Reparto di Sperimentazione: **SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale**

Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**

Promotore/Sponsor: **Dott. Sandro Loche - SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale – P.O. Microcitemico – AOB di Cagliari**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

**Verificata**

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato e che i Componenti del C.E., per i quali eventualmente sussista un conflitto di interesse di tipo diretto e indiretto, si astengano nel pronunciare un parere

**Valutati i seguenti documenti:**

- Allegato A1 richiesta parere 08.01.2017.pdf
- Dichiarazione\_Natura\_Osservazionale.pdf
- Foglio informativo e consenso informato GH Genitori\_Ver. 1.0\_29 12 2017
- Foglio informativo e consenso informato GH maggiorenne Ver. 1.0\_29 12 2017
- Foglio informativo ed assenso per il minore Ver. 1.0\_29 12 2017
- ISS Loche MS200104\_0004 - Bozza accordo.docx
- Lettera di intenti.pdf
- Parere favorevole Direttore Sanitario.pdf
- Protocol final\_Ver. 1.0\_29 12 2017 + lista centri.doc
- Sandro Loche Curriculum Vitae.pdf
- Sinossi versione 1.0\_29 12 2017.docx

**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



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](http://www.aoucagliari.it/home/it/comitato_etico_.page)

- 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:**

- A pag. 3/8 del foglio informativo del consenso (per il paziente maggiorenne e per i genitori) al paragrafo rischi "Rischi associati all'uso del dispositivo" la frase: "...con l'utilizzo del dispositivo Easypod™ invece è stata riscontrata una maggiore facilità da parte del paziente nell'eseguire l'auto-iniezione minimizzando così il dolore in corso di somministrazione sottocutanea del farmaco" appare più come un beneficio che come un rischio. Bisogna quindi specificare il rischio associato all'utilizzo del dispositivo se presente.
- Il consenso informato (con relativa informativa) deve essere separato dal consenso al trattamento dei dati (con relativa informativa). Alla voce "natura dei dati" a pag. 6/8 modificare "la sua data di nascita" in età.
- Sul foglio informativo per il minore, a pag. 2/3, cambiare la parola "consenso" in assenso.
- Sul foglio informativo (minore, maggiore e genitori) è presente la possibilità di fare un prelievo se è previsto dalla comune pratica clinica. Il consenso è dato per la partecipazione allo studio, quindi tutte le procedure che non fanno parte di questo non devono essere presenti sull'informativa. Eliminare riferimenti a prelievi che fanno parte della normale pratica.
- Se il questionario sulla qualità della vita fa parte dello studio valutato, e non della normale pratica clinica, allegarlo alla documentazione specificandolo.
- Previsto un contributo da parte di Merck Serono di Euro duecentonovantamila (€ 290.000/00), destinato alla copertura delle spese aggiuntive ascrivibili alla sperimentazione non imputabili al SSN. Spiegare la finalità della sovvenzione economica ed indicare quali sono le voci di spesa non coperte dal SSR come da art. 1.4 della bozza di accordo economico per sperimentazione clinica (dal protocollo non risulta che sia prevista l'esecuzione di indagini al di là della normale pratica clinica)
- Indicare se lo studio riguarda qualsiasi formulazione di GH ovvero se l'impiego del dispositivo Easypod (come indicato sul protocollo e sinossi) limiti lo studio ad un'unica preparazione di GH.

Si precisa che per la valutazione dello studio il Comitato Etico ha ritenuto non necessario convocare lo Sperimentatore.

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

Sede Legale:  
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari  
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari  
P.I. e C.F. 03108560925

Web: [www.aoucagliari.it](http://www.aoucagliari.it)  
Facebook: [facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)  
Twitter: [twitter.com/AOUCagliari](https://twitter.com/AOUCagliari)  
Youtube: [Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliariTv)



FOGLIO FIRME RIUNIONE COMITATO ETICO

28 marzo 2018

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

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

DIRETTORI SANITARI

Dott. Franco Bandiera	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU di Sassari (in relazione agli studi svolti nella AOUSS)	<i>in videoconferenza</i>
Dott.ssa Marinella Spissu	Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB)	<i>assente giustificato</i>

ESPERTI

Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	<i>assente giustificato</i>
Dott. Adolfo Pacifico	Esperto in nutrizione in relazione agli studi di prodotti alimentari sull'uomo	<i>assente</i>
Ing. Danilo Pani	Ingegnere Clinico in relazione all'area medico-chirurgica dell'indagine con dispositivo medico in studio	<i>assente</i>
Dott. Fausto Zamboni	Esperto clinico del settore in relazione agli studi di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive	<i>assente giustificato</i>

Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.

Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	<i>Caterina Chillotti</i>
Sig. Giorgio Capra	Segretario verbalizzante	<i>Giorgio Capra</i>

Il Presidente  
Prof. Ernesto d'Aloja

*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. 0708092547 - 0706092262 - fax 0706092262  
Web: [www.aouca.it/home/it/comitato\\_etico.page](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

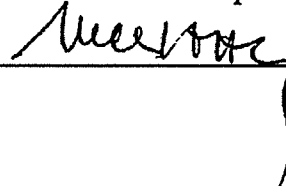
ALLEGATO AL VERBALE N° 07  
DEL 28/03/2018

**DICHIARAZIONE**

Il sottoscritto MARIO C-OPES 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 CAGLIARI 28/03/2018

**Il Componente del  
Comitato Etico Indipendente**





AZIENDA  
OSPEDALIERO  
UNIVERSITARIA  
DI CAGLIARI

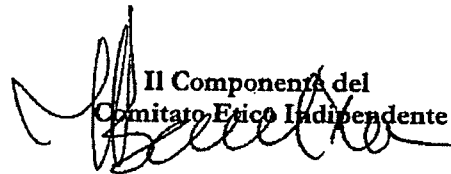
COMITATO ETICO INDIPENDENTE  
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari  
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 - 09124 Cagliari  
Segreteria Tecnico Scientifica  
tel. 0706092547 - 0706092262 - fax 0706092262  
Web: [www.aouca.it/home/it/comitato\\_etico.page](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

ALLEGATO AL VERBALE N° 07  
DEL 28/03/2018

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto FRANCESCO BANDIERA 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 28/3/2018

Il Componente del  
Comitato Etico Indipendente  


---







Cagliari, 19/04/2018

Prot. PG/2018/5406

Oggetto: presa d'atto.

Studio osservazionale, multicentrico e prospettico per valutare l'aderenza al trattamento con GH in pazienti nell'età di transizione

Codice protocollo: Aderenza al GH in età di transizione

Responsabile della Sperimentazione: Dott. Sandro Loche

Reparto di Sperimentazione: SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor: Dott. Sandro Loche - SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale

– P.O. Microcitemico – AOB di Cagliari

Azienda di appartenenza: AOB Cagliari

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.20 dell'o.d.g. della riunione del 28/03/2018.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella suddetta riunione sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione:

- Lettera di chiarimenti del 17 aprile 2018 del dott. Sandro Loche;
- INFORMATIVA E CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI GH Maggiorenni\_Ver. 1.0\_16 04 2018.doc;
- INFORMATIVA E CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI GH Genitori\_Ver. 1.0\_16 04 2018.doc;
- FI GH Minorenni\_Ver. 1.1\_12 04 2018.doc;
- FI GH Minorenni\_Ver. 1.1\_12 04 2018 track change.doc;
- FI E CONSENSO INFORMATO GH Maggiorenni\_Ver. 1.1\_12 04 2018.doc;
- FI E CONSENSO INFORMATO GH Maggiorenni\_Ver. 1.1\_12 04 2018 track change.doc;
- FI E CONSENSO INFORMATO GH Genitori\_Ver. 1.1\_12 04 2018.doc;
- FI E CONSENSO INFORMATO GH Genitori\_Ver. 1.1\_12 04 2018 track change.doc;
- Richiesta alla MERCK Serono S.p.a. di erogazione di contributo economico a sostegno di attività di ricerca clinica no-profit del dott. Sandro Loche del 10 maggio 2017.

#### SIPRENDE 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 formalizzata 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.

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](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

**RIUNIONE DEL COMITATO ETICO  
DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI**

**Verbale N. 08 del 3 maggio 2018**

Il giorno 3 maggio 2018 alle ore 16,15 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:

**OMISSIS**

**1.10) RATIFICA della PRESA D'ATTO** effettuata il 19/04/2018 per il riesame dello studio dal titolo: **Studio osservazionale, multicentrico e prospettico per valutare l'aderenza al trattamento con GH in pazienti nell'età di transizione**

Codice protocollo: **Aderenza al GH in età di transizione**

Responsabile della Sperimentazione: **Dott. Sandro Loche**

Reparto di Sperimentazione: **SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale**

Presidio Ospedaliero: **Microcitemico**

Promotore/Sponsor: **Dott. Sandro Loche - SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale – P.O. Microcitemico – AOB di Cagliari**

Azienda di appartenenza: **AOB Cagliari**

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.20 dell'o.d.g. della riunione del 28/03/2018.

**SI RATIFICA LA PRESA D'ATTO.**

**OMISSIS**

Si allega lista dei presenti/assenti e delle relative funzioni

\* Si dichiara che i componenti il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, nei casi in cui siano coinvolti come Sperimentatori negli studi valutati, escono dall'aula al momento della votazione.

\* "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.

**Il Presidente  
Prof. Ernesto d'Aloja**

Cagliari, 03/05/2018

Firmato digitalmente da

**ERNESTO D'ALOJA**

CN = D'ALOJA ERNESTO

O = non presente

C = IT



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	<i>Ernesto d'Aloja</i>
Dott. Sandro Loche	VICE PRESIDENTE - Pediatra	<i>Sandro Loche</i>
Dott.ssa Maria Luisa Casano	Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti	<i>Maria Luisa Casano</i>
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologo	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott. Gianluca Erre	Clinico	<i>Gianluca Erre</i> in videoconferenza
Dott.ssa Wanda Lai	Farmacista del SSR	<i>Wanda Lai</i>
Dott. Maurizio Marcias	Componente ATS	<i>Maurizio Marcias</i>
Dott.ssa Marina Mastio	Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni	<i>Marina Mastio</i>
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	<i>Michela Pellecchia</i>
Dott. Francesco Scarpa	Medico di medicina generale	<i>Francesco Scarpa</i>
Prof. Mario Scartozzi	Clinico	<i>Mario Scartozzi</i>
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)	<i>Marinella Spissu</i> fino alle ore 19,00
ESPERTI		
Prof. Carlo Carcassi	Esperto in genetica in relazione agli studi di genetica	<i>Carlo Carcassi</i>
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'area 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	<i>Fausto Zamboni</i>
Segreteria Tecnico-Scientifica C.E.I.		
Dott.ssa Caterina Chillotti	Farmacologa - responsabile Segreteria	<i>Caterina Chillotti</i>
Dott.ssa Laura Scanu	Segretario verbalizzante	<i>Laura Scanu</i>

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

Il Presidente  
Prof. Ernesto d'Aloja

*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](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

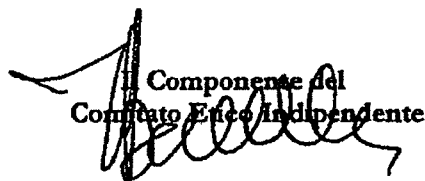
ALLEGATO AL VERBALE N° \_\_\_\_\_

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: Sanna' 3/5/2018

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](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

ALLEGATO AL VERBALE N° \_\_\_\_\_

DEL \_\_\_\_\_

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto MARIO OPRES 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 CAGLIARI 03/05/2018

Il Componente del  
Comitato Etico Indipendente

Mario Opres



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](http://www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page)

ALLEGATO AL VERBALE N° \_\_\_\_\_

DEL \_\_\_\_\_

DICHIARAZIONE

Il sottoscritto FRANCO FERRE 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 CAGLIARI, 03/05/18

Il Componente del  
Comitato Etico Indipendente





---

**ACCORDO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SPONTANEA CON CONTRIBUTO ECONOMICO**  
ai sensi del D.M. del 17.12.2004

---

<p align="center"><b>ACCORDO ECONOMICO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SPONTANEA ai sensi del D.M.del 17.12.2004</b></p>	<p align="center"><b>INVESTIGATOR SPONSORED STUDY AGREEMENT pursuant to Ministerial Decree of 17.12.2004</b></p>
<p><b>Data di validità':</b> _____</p>	<p><b>Effective Date:</b> _____</p>
<p>Il presente Accordo ("Accordo") per l'erogazione di un contributo da destinarsi alla realizzazione di una sperimentazione clinica spontanea ai sensi del D.M.del 17.12.2004, è valido dalla data sopra indicata ("Data di Validità") e stipulato tra la Merck Serono S.p.A - via Casilina 125 - 00176 Rome (Italy) ("Merck Serono"), partita IVA n. 00880701008 codice fiscale n. 00399800580, rappresentata dai procuratori designati dalla stessa</p>	<p>This Non-Interventional Study Grant Agreement ("Agreement") for the provision of a grant allocated for the implementation of an investigator-sponsored study according to the Ministerial Decree dated 17.12.2004, is effective as of the date set forth above ("Effective Date") and is between Merck Serono S.p.A - via Casilina 125 - 00176 Rome (Italy) ("Merck Serono"), VAT ID N. 00880701008 Fiscal code N. 00399800580, acting through its legal representatives</p>
<p align="center">e</p> <p>("Istituzione"):</p> <p>Azienda Ospedaliera Brotzu Piazzale A.Ricchi n.1 09121 Cagliari C.F. e P.IVA n. 02315520920</p>	<p align="center">and</p> <p>(the "Institution"):</p> <p>Azienda Ospedaliera Brotzu Piazzale A.Ricchi n.1 09121 Cagliari C.F. e P.IVA n. 02315520920</p>
<p>in persona del suo Direttore Generale e legale rappresentante,</p>	<p>in the person of its General Director and legal representative</p>
<p>Citate insieme come le "Parti" e individualmente come una "Parte".</p>	<p>Together referred to as the "Parties", and individually referred to as a "Party".</p>
<p>Lo sperimentatore responsabile/promotore (lo "Sperimentatore") di questo studio sarà: Dott. Sandro Loche Azienda Ospedaliera Brotzu Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao" SSD di Endocrinologia Pediatrica Via Jenner 09121 Cagliari Numero telefonico: +39 070 52965657 E-mail: sandro.loche@aob.it Nome della persona di riferimento presso l'Istituzione: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica (UR&amp;S) Numero telefonico: 070539301-070539471 E-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it</p>	<p>The principal investigator/Sponsor ("Investigator") of this study shall be: Dott. Sandro Loche Azienda Ospedaliera Brotzu Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao" SSD di Endocrinologia Pediatrica Via Jenner 09121 Cagliari Numero telefonico: +39 070 52965657 E-mail: sandro.loche@aob.it Name of Contact Person at Institution: Unità Operativa per la Ricerca e Sperimentazione Clinica (UR&amp;S) Numero telefonico: 070539301-070539471 E-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it</p>
<p>Nome della persona di riferimento presso Merck Serono: Dott.ssa Enrica Gravotta Medical Affairs Manager Medical Affairs Department Merck Serono S.p.A. Via Casilina 125 - 00176 Roma - Italia Telefono: +39 337 1591238 - Fax: +39 0670384320 E-mail: enrica.gravotta@merckgroup.com</p>	<p>Name of Contact Person at Merck Serono: Enrica Gravotta, MD Medical Affairs Manager Medical Affairs Department Merck Serono S.p.A. Via Casilina 125 - 00176 Roma - Italia Phone: +39 337 1591238 - Fax: +39 0670384320 E-mail: enrica.gravotta@merckgroup.com</p>

## 1. Premessa

1.1 L'Istituzione, nella persona dello Sperimentatore, intende promuovere e condurre lo studio clinico osservazionale non a scopo industriale (Studio) dal titolo "Adherence to r-hGH treatment in the transition age", descritto nell'addendum dello stesso all'Allegato A, presso la SSD di Endocrinologia Pediatrica del Presidio Ospedaliero Microcitemico "A. Cao".

1.2 L'Istituzione assumerà il ruolo di ' Promotore' dello Studio.

1.3 Merck Serono è interessata a promuovere le conoscenze medico-cliniche e la cura dei pazienti nell'ambito delle aree terapeutiche di proprio interesse ed è disposta a fornire un contributo all'Istituzione per lo svolgimento dello Studio di cui all'art.1 finalizzato al miglioramento della pratica clinica (come da Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004), in conformità ai termini e alle condizioni di questo Accordo Economico. Merck Serono con nota del 20/09/2017 ha manifestato la propria disponibilità ad elargire un contributo, di Euro duecentonovantamila (€ 290.000/00), alla copertura delle spese aggiuntive della sperimentazione non imputabili al SSN. L'utilizzo di tale contributo non influenzerà in alcun modo l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello Sperimentatore circa la conduzione della sperimentazione stessa.

1.4 Lo Sperimentatore/Promotore ha segnalato, nella richiesta di parere al Comitato Etico, la propria volontà circa l'utilizzo della somma di cui sopra per la copertura delle spese connesse alla conduzione dello Studio, non imputabili al SSN.

1.5 Non sussiste alcun conflitto di interesse tra lo Sperimentatore/Promotore e l'Azienda farmaceutica responsabile del contributo di cui sopra così come dichiarato nell'apposito modulo allegato alla richiesta di parere al Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

1.6 Il Comitato Etico nella seduta del 28 marzo 2018 riconosciuta la rilevanza scientifica della sperimentazione e ritenuto congruo per la copertura delle spese aggiuntive il contributo richiesto a Merck Serono, ha espresso parere favorevole alla conduzione dello Studio stesso e all'utilizzo del contributo della ditta Merck Serono.

## 2. Definizioni

2.1 Leggi Applicabili. Le leggi, norme, regolamenti e provvedimenti di altra natura che regolano l'attività contemplata dal presente Accordo Economico.

2.2 Informazioni riservate. Tutte le informazioni divulgate da o per conto dell'Istituto e/o Merck Serono all'altra Parte ed al loro personale, le

## 1. Background

1.1 The Institution, through the Investigator, intends to initiate and conduct the observational clinical study (Study) "Adherence to r-hGH treatment in the transition age", described in the Study Addendum attached as Exhibit A, at "SSD di Endocrinologia Pediatrica del Presidio Ospedaliero Microcitemico "A. Cao".

1.2 The Institution will assume the role of 'sponsor' in respect of the Study.

1.3 Merck Serono seeks to promote the clinical and medical knowledge and the patients care in the therapeutic areas of own interest and is willing to provide a grant to the Institution in carrying out the Study as defined in clause 1, aimed to improve the medical practice (as stated by the Minister of Health Decree of 17 December 2004), according with the terms and the conditions of this Agreement. Merck Serono, with a note dated 20/09/2017, expressed its willingness to provide a grant, of Euro two hundred and ninety thousand (€ 290,000/00), to cover the additional costs of the trial not attributable to the Italian Health System (NHS). The use of this grant will not influence in any way the experimental, scientific and technical autonomy of the Investigator about the conduct of the experiment itself.

1.4 The Investigator/Sponsor has informed, in the request for an opinion to the Ethical Committee, his own will regarding the use of the above grant to cover expenses related to the conduction of the Study, not attributable to the NHS.

1.5 There is no conflict of interest between the Investigator/Sponsor and the pharmaceutical company responsible for the above grant as stated in the appropriate form attached to the request for opinion to the Independent Ethics Committee of the Hospital-University of Cagliari.

1.6 The Ethical Committee in the meeting of the 28 March 2018 recognized the scientific relevance of the study and considered congruous for the coverage of the additional expenses the grant requested to Merck Serono, has expressed favourable opinion to the conduct of the same Study and to the use of the grant of the company Merck Serono.

## 2. Definitions

2.1 Applicable Laws. The laws, rules, regulations and ordinances governing the activity provided by this Agreement.

2.2 Confidential Information. All the information disclosed by or on behalf of the Institution and/or Merck Serono to the other party and their

<p>informazioni tecniche connesse al Materiale per la Ricerca e tutta la proprietà intellettuale pre-esistente delle Parti. Non sono considerate informazioni riservate quelle informazioni che (i) sono di pubblico dominio al momento della divulgazione, (ii) erano in possesso o conosciute dalle Parti senza l'uso di alcuna informazione riservata, o (iv) siano divenute note alle Parti attraverso fonti diverse che non hanno alcun obbligo di riservatezza.</p> <p><b>2.3 Operatore Sanitario.</b> Qualsiasi professionista qualificato autorizzato a, o qualsiasi altra persona che nel corso della propria attività possa, prescrivere, raccomandare, acquistare, dispensare, fornire, o somministrare Prodotti Farmaceutici o fornire servizi sanitari, incluso il suo staff, e qualsiasi soggetto responsabile dell'approvvigionamento di Prodotti Farmaceutici, inclusa qualsiasi autorità nazionale o locale competente in materia di rimborsabilità'.</p> <p><b>2.4 Documentazione Medica.</b> La documentazione medica specifica per lo studio e relativa ai soggetti inclusi nello studio, comprese, senza limitazioni, annotazioni relative al trattamento, radiografie, rapporti di biopsie, immagini di ultrasuoni e ogni altra immagine diagnostica.</p> <p><b>2.5 Prodotto Farmaceutico.</b> Qualsiasi farmaco/prodotto medicinale, prodotto biologico, o dispositivo medico di Merck Serono (a prescindere dal brevetto o status regolatorio e/o dal fatto che abbia o meno un marchio, utilizzato sia da solo che in combinazione, che può essere utilizzato su prescrizione di, o sotto la supervisione di un Operatore Sanitario, e che sia utilizzato per la diagnosi, il trattamento o la prevenzione di malattie nell'uomo, o possa influire sulla struttura di qualsiasi funzione del corpo umano.</p> <p><b>2.6 Dati dello studio.</b> Tutti i documenti e le relazioni, diversi dalla Documentazione Medica, raccolti o elaborati in relazione o in connessione con lo Studio, inclusi, senza limitazioni, i documenti (ad esempio, schede raccolta dati, tabelle di riepilogo dei dati, relazioni intermedie e Relazione Finale) e le informazioni riguardanti le giacenze e gli ordini del Materiale di Ricerca.</p> <p><b>3. Contributo economico</b></p> <p><b>3.1 Contributo Economico.</b> Merck Serono fornirà un contributo economico pari ad Euro 290.000 (euro duecentonovantamila/00) a beneficio esclusivo della copertura delle spese aggiuntive della sperimentazione ("Contributo") secondo quanto stabilito nel Piano dei Pagamenti di cui all'Allegato A (Addendum dello Studio). L'ammontare del Contributo è commisurato, e non potrà eccedere, il legittimo valore di mercato delle spese aggiuntive necessarie alla realizzazione dello Studio, oggetto</p>	<p>personnel, technical information pertinent the Research Material and all pre-existing intellectual property of Merck Serono. Confidential Information does not include information that (i) is public property at the time of disclosure, (ii) was in the possession of or known by the parties prior to their receipt of the information, (iii) is independently developed by Investigator or Institution without use of any Confidential Information, or (iv) becomes known to the parties from a source other than Merck Serono that has no obligation of confidentiality.</p> <p><b>2.3 Healthcare Professional.</b> Any trained professional who is licensed to, or any other person who in the course of his/her professional activities may, prescribe, recommend, purchase, dispense, supply, or administer Pharmaceutical Products or provide healthcare services, and his/her office staff, and any payor for Pharmaceutical Products, including any national and local reimbursement authority.</p> <p><b>2.4 Medical Records.</b> The medical records of Study subjects in connection with the Study, including, without limitation, treatment entries, x-rays, biopsy reports, ultrasound photographs and other diagnostic images.</p> <p><b>2.5 Pharmaceutical Product.</b> Any Merck Serono drug/medicinal product, biological product, or medical device (irrespective of patent or regulatory status and/or whether it is branded or not), whether used alone or in combination, that is intended to be used on the prescription of, or under the supervision of a Healthcare Professional, and which is intended for use in the diagnosis, treatment, or prevention of disease in humans, or to affect the structure or any function of the human body.</p> <p><b>2.6 Study Data.</b> All records and reports, other than Medical Records, collected or created pursuant to or prepared in connection with the Study including, without limitation, reports (e.g., case report forms, any data summaries, any interim reports and the Final Report) and all information regarding inventories and dispositions of all Research Materials.</p> <p><b>3. Grant Funds</b></p> <p><b>3.1 Grant Funds.</b> Merck Serono will provide funds equal to Euro 290,000 (Euro two hundred and ninety thousand/00) for the exclusive benefit of covering the additional costs of the Study ("<u>Grant Funds</u>") according to the Milestone Payment schedule set forth in the Exhibit A (Study Addendum). The amount of the Grant Funds is commensurate with, and does not exceed, the legitimate fair market value of the additional costs required for carrying out the Study to be funded by</p>
--	--

del presente Accordo, così come individuate e vagliate dal Comitato Etico.

**3.2 Piano dei versamenti.** Merck Serono effettuerà i versamenti al raggiungimento e comunicazione di specifiche condizioni dello Studio (vedi Allegato A) e a fronte del ricevimento delle relative fatture. Tutti i report (come definiti di seguito) devono essere presentati prima che Merck effettui un pagamento.

**3.3 Fatture.** Merck Serono pagherà la fattura entro quarantacinque (45) giorni dalla data di ricezione della stessa da parte di Merck Serono.

**3.4 Tasse.** Il contributo alla ricerca è fuori da campo di applicazione dell'IVA ai sensi del combinato disposto degli articoli 1 – 4 del DPR 633/72.

**3.5 Risoluzione Anticipata – Pagamento.** In caso di risoluzione anticipata di questo Accordo, Merck Serono pagherà per tutte le attività già svolte e per tutte le spese ragionevolmente sostenute in relazione allo Studio ed in conformità con quanto disposto nel presente Accordo, a fronte della presentazione di una fattura elencante le spese sostenute.

**3.6 Utilizzo del Contributo Economico.** L'Istituzione si impegna (i) ad utilizzare il Contributo esclusivamente per lo Studio ed in conformità al piano dei pagamenti sottoscritto e descritto nell'Addendum all'Allegato A (ii) a non richiedere il rimborso a terzi per servizi relativi allo Studio che sono coperti dal Contributo e (iii) a rimborsare prontamente a Merck Serono qualsiasi somma non utilizzata del Contributo alla conclusione o al termine anticipato dello studio.

**3.7 Nessun incentivo.** L'Istituzione concorda che il Contributo fornito da Merck Serono per lo Studio non viene ricevuto a titolo di compensazione o in cambio di raccomandazione, prescrizione, dispensazione, acquisto, fornitura, vendita, somministrazione o ordine di Prodotti Farmaceutici, o al fine di indurre a raccomandare, prescrivere, dispensare, acquistare, fornire, vendere, somministrare, raggiungere accordi, predisporre per o ordinare in futuro Prodotti Farmaceutici.

#### **4. Esecuzione dello studio**

**4.1** L'Istituzione si impegna a condurre lo Studio in modo indipendente, nel rispetto dei criteri indicati nel Protocollo e in conformità ai termini ed alle condizioni del presente Accordo ed alle leggi applicabili: la Dichiarazione di Helsinki, l'ultima nota informativa della Commissione Europea "Buone pratiche di sperimentazioni nella produzione di medicinali nella Comunità Europea" (GCP), le "Linee guida di Buona Pratica Clinica" della Conferenza Internazionale di Armonizzazione (IHC), nonché la legislazione italiana vigente, incluso, in particolare, il Decreto Legislativo 211/2003 e il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004.

this Agreement, as identified and evaluated by the Ethics Committee.

**3.2 Milestone Payment.** Merck Serono will deliver payments when particular milestones have been achieved and notified (see Exhibit A), against receiving the relevant invoices. All reports (as defined below) must be submitted before Merck makes a payment.

**3.3. Invoices.** Merck Serono shall pay the invoice within forty-five (45) days of the date of receipt of the invoice by Merck Serono.

**3.4 Taxes.** The research contribution is outside the scope of VAT pursuant to the combined provisions of articles 1 - 4 of Presidential Decree 633/72.

**3.5 Early Termination – Payments.** In the event of early termination of this Agreement, Merck Serono shall pay for all work performed and expenses reasonably incurred in relation to the Study and in accordance with this Agreement up to the date of termination, upon the presentation of an invoice setting out the sums incurred.

**3.6 Use of Grant Funds.** Institution agrees (i) to use all Grant Funds solely for the Study and in accordance with the budget submitted and mentioned in the attached Addendum, (ii) not to seek reimbursement from any third party for any service performed for the Study that is covered by Grant Funds, and (iii) to promptly refund to Merck Serono any unused Grant Funds at the conclusion or termination of the Study.

**3.7 No inducement.** Institution agrees that the Grant Funds and Merck Serono's support of the Study is not being received as a reward or in exchange for recommending, prescribing, dispensing, purchasing, supplying, selling, administering, referring, arranging for, or ordering Pharmaceutical Products, or to induce recommending, prescribing, dispensing, purchasing, supplying, selling, administering, referring, arranging for, or ordering Pharmaceutical Products in the future.

#### **4. Performance of the Study**

**4.1** Institution agrees to conduct the Study independently in compliance with the criteria indicated in the Protocol and in accordance with the terms and conditions of this Agreement and Applicable Laws: Declaration of Helsinki, latest informative note of the European Commission entitled "Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community" (GCP) and with the International Conference on Harmonization (IHC) "Guidelines for Good Clinical Practice" as well as with the prevailing Italian

4.2 Ogni attività inerente allo Studio, ivi compresa la gestione dei dati, sarà di esclusiva competenza dell'Istituzione, senza alcuna partecipazione o responsabilità di Merck Serono.

4.3 L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, potrà provvedere autonomamente, e senza necessità di previa comunicazione a Merck Serono, ad effettuare modifiche al Protocollo se esse dovessero manifestarsi come necessarie ed opportune da un punto di vista etico e della protezione dei pazienti. Tali eventuali modifiche al Protocollo saranno sottoposte, a cura dell'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, all'attenzione del Comitato Etico e delle Autorità competenti e l'esito di tali sottomissioni sarà oggetto di tempestiva comunicazione scritta a Merck Serono. Merck Serono si riserva il diritto di riconsiderare il suo supporto allo Studio qualora il Protocollo o eventuali emendamenti dello stesso dovessero influire in maniera rilevante sulla natura e sugli obiettivi dello Studio, nonché sulla tempestiva consegna dei report periodici e di quello finale.

4.4 L'Istituzione concorda di assumere il ruolo di Promotore dello Studio (in conformità con quanto previsto dalla International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices/WHO Good Clinical Practice o, nel caso di studi non clinici, con quanto previsto dagli standard applicabili) in ogni documento o comunicazione informativa relativa allo stesso e di adempiere a tutte le responsabilità del promotore secondo le norme sopracitate, incluse quelle connesse con la progettazione, conduzione, registrazione e comunicazioni dello Studio. Il promotore dello Studio, si adegnerà pienamente, e dovrà assicurare che tutti i co-sperimentatori partecipanti e autorizzati si adeguino a loro volta, alle leggi applicabili, incluse, senza limitazioni, i requisiti di approvazione ed autorizzazione delle autorità locali, nonché alle previsioni delle "Good Clinical Practice (o, in caso di studi non clinici, ai requisiti GLP se applicabili) agli standard regolatori ed etici applicabili, inclusi i requisiti per ottenere l'approvazione del comitato etico, il consenso informato dei soggetti partecipanti allo Studio e gli obblighi di segnalazione degli eventi avversi (come descritto sotto). L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, sarà inoltre responsabile per l'inserimento dello Studio (e del Protocollo, se richiesto dalla legge applicabile) nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) AIFA entro i termini di legge. L'Istituzione concorda che Merck Serono non è lo sponsor dello studio e che non ha obblighi o alcun coinvolgimento nella conduzione dello Studio.

4.5 Poiché l'Istituzione è il Promotore dello studio, sarà responsabile per la parte regolatoria nonché per tutti gli obblighi relativi allo Studio e quindi accetta di

legislation, including in particular Legislative Decree No. 211/ 2003 and the Ministerial Decree dated 17 December 2004.

4.2 Any activity related to the Study, including the management of data, will be the exclusive competence of the Institution, without any participation or responsibility of Merck Serono.

4.3 The institution, through the Investigator, will be able, without the need of prior communication to Merck Serono, to autonomously make changes to the Protocol if they should appear as necessary and appropriate from an ethical point of view and the protection of patients. Any amendments to the Protocol will be submitted by the Institution, through the Investigator, to the attention of the Ethics Committee and the competent Authorities and the outcome of these submissions will be the subject of prompt written communication to Merck Serono.

Merck Serono reserves the right to reconsider its support to the Study if the Protocol or any amendment to the Protocol should significantly affect the nature and objectives of the Study, as well as the timely delivery of periodic and final reports.

4.4 Institution agrees it will designate itself as the sponsor of the Study (according to the International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices/WHO Good Clinical Practice standards or in the case of non-clinical studies any other applicable standard) on any document or other disclosure regarding the Study and shall discharge all sponsor responsibilities under such standards, including those relating to designing, conducting, recording and reporting the Study. As the sponsor of the Study, the Institution will comply fully, and will ensure that all participating and authorized sub-investigators comply fully, with all Applicable Laws, including, without limitation, local authority clinical trial approval or clearance requirements (unless exempt), Good Clinical Practice requirements (or, in the case of non-clinical studies Good Laboratory Practice requirements, as applicable) and other applicable regulatory and ethical standards, including the requirement to obtain ethics committee approval and informed consent from research participants (where applicable), applicable adverse event reporting requirements for the Study (as described herein). Institution shall also be responsible for registering the Study (and, if required by Applicable Laws, the Protocol) with a publicly accessible clinical database or registry, preferably [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), when and within the timelines required by Applicable Laws. Institution agrees that Merck Serono is not the sponsor of the Study and has no obligations for or involvement in the conduct of the Study.

manlevare e tenere indenne Merck Serono da qualsiasi responsabilità derivante dallo Studio, tra cui ma non limitato a, rivendicazioni per lesioni, danni o perdite.

4.6 L'Istituzione e lo Sperimentatore non effettueranno alcun pagamento o consegna di beni di valore, direttamente o indirettamente, a funzionari o ad altri soggetti al fine di influenzarne la decisione per ottenere o mantenere un rapporto commerciale, o un vantaggio negli affari, o per indurre tale funzionario o altro soggetto ad agire in violazione di qualsiasi legge.

4.7 L'Istituzione rappresenta e garantisce che i propri dipendenti non sono stati esclusi, dequalificati o banditi dal condurre sperimentazioni cliniche o sono sottoposti a indagini da parte di qualsiasi autorità regolatoria in qualsiasi paese. L'Istituzione comunicherà tempestivamente a Merck se si verifica un'indagine o un divieto.

#### **5. Eventi Avversi**

L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, sarà responsabile della registrazione, gestione, codificazione e comunicazione alle autorità regolatorie di eventi avversi in conformità con le leggi applicabili. I dati completi sugli eventi avversi, inclusi quelli riguardanti la sicurezza dei dati di laboratorio, e quelli necessari ad assicurare e monitorare la sicurezza del prodotto farmaceutico Merck Serono, devono essere raccolti e forniti a Merck Serono in conformità con quanto disposto nell'Allegato B.

#### **6. Proprietà dei dati**

6.1. Per "Proprietà Intellettuale Preesistente" si intende qualsiasi titolo e qualsiasi idea, invenzione (che sia brevettabile o meno), miglioramento, Know-how, database, dato, informazione, diritto d'autore e software, che sia di proprietà dell'Istituzione e/o di Merck Serono prima della data di validità del presente Accordo o che sia stato concepito o messo in pratica prima della scadenza del presente Accordo al di fuori dell'oggetto del presente Accordo e senza far affidamento su alcuna Informazione Riservata rivelata dall'altra parte. Qualsiasi Proprietà Intellettuale Preesistente che appartiene a ciascuna parte rimarrà di proprietà di tale parte.

6.2 Proprietà. La proprietà esclusiva di tutte le informazioni derivanti dallo Studio, inclusi i dati, risultati, scoperte, invenzioni, know-how e simili risultanti dalla ricerca sarà in capo all'Istituzione.

6.3 Uso dei risultati dello studio. L'Istituzione è libera di utilizzare i dati derivanti dallo Studio nell'ambito delle proprie attività istituzionali. Il promotore garantisce, altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative al farmaco in sperimentazione di proprietà

4.5 Because Institution is sponsor of the Study, Institution will be responsible for all regulatory and other obligations related to the Study and therefore agrees to indemnify and hold Merck Serono harmless from any liability arising from the Study, including, but not limited to, claims for injury, damages or losses.

4.6 Institution and Investigator shall not make a payment or transfer anything of value, directly or indirectly, to any official or other person to influence any decision to obtain or retain business, to gain an advantage in the conduct of business, or to induce such official or other person to perform a function in violation of any Applicable Laws.

4.7 Institution represents and warrants that its employees do not have been debarred, disqualified or banned from conducting clinical trials or are under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country. Institution shall notify Merck promptly if such investigation or debarment occurs.

#### **5. Adverse Events**

Institution, through the Investigator, will be responsible for the recording, handling, coding, and reporting to the applicable regulatory authorities of adverse events in accordance with Applicable Laws. Complete data on adverse events including safety laboratory data, vital signs and efficacy data necessary to assess and monitor the safety of the Merck Serono Pharmaceutical Product shall be collected and provided to Merck Serono in accordance with Exhibit B.

#### **6. Inventions**

6.1 "Pre-existing Intellectual Property" means any title and any idea, invention (whether patentable or not), improvement, know-how, database, data, information, copyright and software, which is owned by the Institution and/or by Merck Serono before the date of validity of this Agreement or that it has been conceived or put into practice before the expiration of this Agreement outside the object of the present Agreement and without relying on any Confidential Information revealed by the other party. Any pre-existing Intellectual Property belonging to each part will remain the property of that part.

6.2 Ownership. The exclusive ownership of all information deriving from the Study, including data, results, discoveries, inventions, know-how and the similar resulting from the research will be carried out by the Institution.

6.3 Use of Study Results. Institution is free to use the data deriving from the Study as part of its institutional activities. Sponsor also guarantees that all publications comply with the provisions on the

<p>della Merck.</p> <p><b>7. Obblighi di comunicazione dello studio</b></p> <p>7.1 L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, si impegna a fornire a Merck Serono delle comunicazioni periodiche relative allo Studio sino al completamento o risoluzione anticipata dello stesso. Le informazioni riguardo (i) lo stato di avanzamento dello Studio e (ii) l'aggiornamento sul numero dei soggetti arruolati devono essere inviate periodicamente ("Relazione periodica"). Informazioni aggiuntive quali (iii) informazioni sull'approvazione da parte del comitato etico (iv) previsione della data di completamento dello Studio, (v) previsioni di pubblicazioni (sede e data) devono essere forniti su richiesta di Merck Serono. L'Istituzione fornirà a Merck Serono una copia di tutte le autorizzazioni ricevute dalle autorità regolatorie e/o dal comitato se applicabili. L'Istituzione e lo Sperimentatore dovranno presentare la Relazione periodica a Merck nel quale certificano lo stato di avanzamento dello studio.</p> <p>7.2 L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, si impegna a rendere pubblici i risultati dello studio ai fini della messa a disposizione della comunità scientifica, anche attraverso l'inserimento nelle banche dati previste dalla normativa nazionale ed internazionale, come nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) AIFA. L'Istituzione dovrà menzionare nella pubblicazione il supporto da parte di Merck Serono mediante il Contributo economico. L'Istituzione garantisce che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative al farmaco in sperimentazione di proprietà della Merck Serono. Nei limiti di quanto previsto dalla normativa vigente, e fermo restando i diritti dell'Istituzione quale promotore e titolare dei dati dello Studio, resta espressamente inteso che ogni diritto di proprietà intellettuale su quanto dovesse essere creato durante lo svolgimento dello Studio, ivi compresa la pubblicazione, resterà in via esclusiva di proprietà dell'Istituzione.</p> <p>7.3 Nel caso in cui lo Studio venga completato o interrotto anticipatamente, l'Istituzione dovrà fornire una certificazione attestante che: (i) lo Studio è stato condotto in conformità con leggi e regolamenti applicabili, (ii) il Contributo economico inutilizzato è stato restituito a Merck Serono, (iii) sono stati osservati tutti gli obblighi di segnalazione relativi alla sicurezza. L'Istituzione dovrà presentare la certificazione a Merck Serono prima che Merck Serono provveda al pagamento finale.</p> <p><b>8. Uso del nome</b></p> <p>Salvo quanto stabilito dalla legge o dai regolamenti, l'Istituzione non potrà rilasciare o distribuire alcun materiale o informazione riservata contenente il</p>	<p>protection of intellectual and industrial property relating to the investigational drug owned by Merck.</p> <p><b>7. Required Reporting on Study</b></p> <p>7.1 Institution, through the Investigator, agrees to provide Merck Serono with a periodic reporting regarding the Study until the Study is completed or terminated. The information about (i) Study progress and (ii) subject enrollment to date have to be sent periodically ("<u>Periodic Report</u>"). Additional information such as (iii) information on ethics committee approval, (iv) projected Study completion date, (v) projected publications (venue and date) will be provided upon Merck Serono's request. The Institution will provide Merck Serono with a copy of any clinical trial authorizations from the relevant Regulatory Authorities and/or ethical committees if applicable. Institution and Investigator shall submit the Periodic Reports to Merck Serono in such manner as instructed by Merck Serono.</p> <p>7.2 Institution, through the Investigator, undertakes to make public the results of the study for the purpose of making available to the scientific community, including through the inclusion in databases provided by national and international legislation, as in the Registry of Observational Studies (RSO) AIFA. The Institution will have to mention Merck Serono's support in the publication through the Grant Funds. The Institution guarantees that all publications will be carried out in compliance with the provisions on the protection of intellectual and industrial property relating to the investigational drug owned by Merck Serono. Within the limits of the provisions of current legislation, and without prejudice to the rights of the Institution as Sponsor and owner of the data of the Study, it is expressly understood that any intellectual property right on what should be created during the course of the Study, including publication, will remain the exclusive property of Institution.</p> <p>7.3 In the event that the Study is completed or terminated early, Institution shall provide a certification stating that: (i) the Study was conducted in accordance with applicable laws and regulations, (ii) any unused Grant Funds was returned to Merck Serono, (iii) all reporting obligations related to safety have been observed. Institution will have to present the certification to Merck Serono before Merck Serono provides the final payment.</p> <p><b>8. Use of Name</b></p>
--	--



nome di Merck Serono, o di una sua affiliata o di un suo dipendente o agente, senza previa approvazione scritta da parte di Merck Serono.

#### **9. Informazioni riservate**

9.1 Le Parti e il loro personale non potranno (i) utilizzare le informazioni riservate per qualsiasi scopo che non rientri nello Studio o (ii) divulgare informazioni riservate a terzi, salvo nel caso in cui ciò sia consentito dalla clausola del presente Accordo inerente la pubblicazione, o sia richiesto dalla legge, dalla autorità giudiziaria, dalla autorità regolatoria, o su autorizzazione scritta dell'altra Parte. Al fine di proteggere le informazioni riservate, le Parti concordano di (i) limitare la diffusione delle informazioni confidenziali al solo personale che deve necessariamente conoscerle, (ii) avvisare tutto il personale che riceve informazioni riservate relativamente alla confidenzialità di tali informazioni, e (iii) usare misure ragionevoli per proteggere dalla divulgazione informazioni riservate (iv) notificare prontamente all'altra Parte relativamente ad ogni accesso o divulgazione non autorizzata delle informazioni riservate, e (v) cooperare all'accertamento di qualunque accesso o divulgazione non autorizzata.

#### **10. Tutela dei dati**

10.1. L'Istituzione prende atto, dà il proprio consenso e garantisce che lo Sperimentatore conviene e acconsente, che le informazioni contenute nel presente Accordo (informazioni e dati riguardanti l'Istituzione e lo Sperimentatore) siano trattate dalla Merck Serono nel rispetto delle disposizioni del Decreto Legislativo 196/2003 e che tali informazioni siano comunicate, trattate ed archiviate presso il sistema elettronico di Merck KGaA (Germania). Tale sistema elettronico consente di gestire la proposta, l'approvazione, revisione, valutazione, e conservare la registrazione della collaborazione.

L'Istituzione e lo Sperimentatore danno e prestano il proprio consenso affinché la Merck KGaA e le sue affiliate possano utilizzare le informazioni e i dati dell'Istituzione e dello Sperimentatore archiviati nel suddetto sistema per individuare altre collaborazioni e monitorare le relative attività inclusa l'identificazione e il confronto dei pagamenti e il trasferimento di valori tra Merck KGaA e le sue affiliate con l'istituzione e lo Sperimentatore. Salvo dove diversamente stabilito nel presente Accordo, questi dati non saranno condivisi con altri soggetti al di fuori del gruppo Merck.

10.2 L'Istituzione e lo Sperimentatore danno e prestano il proprio consenso informato, affinché i dati trattati e conservati in relazione al rapporto attivato con questo Accordo incluse le informazioni ed i dati relativi all'Istituzione ed allo Sperimentatore, siano resi accessibili alle affiliate di Merck per attività di conformità alle disposizioni normative come sopra esposto. Questo include le affiliate in altri Paesi al di

Except as otherwise required by law or regulation, Institution shall not release or distribute any materials or confidential information containing the name of Merck Serono, or its affiliates or employees or agents, without the prior written approval of Merck Serono.

#### **9. Confidential Information**

9.1 Parties and its personnel shall not (i) use the Confidential Information for any purpose other than the performance of the Study or (ii) disclose the Confidential Information to any third party, except as permitted by the section of this Agreement relating to publications, as required by law, by court order, or by a regulatory authority, or as authorized in writing by the other party. To protect Confidential Information, the Parties agree to (i) limit dissemination of Confidential Information to only those personnel having a "need to know," (ii) advise all personnel who receive Confidential Information of the confidential nature of such information, and (iii) use reasonable measures to protect the Confidential Information from disclosure (iv) promptly notify the other Party of any unauthorized access or disclosure of the Confidential Information, and (v) cooperate in the investigation and remediation of any such unauthorized access or disclosure.

#### **10. Data Protection**

10.1 Institution acknowledges and provides informed consent and shall cause Investigator to acknowledge and provide informed consent that the information contained in this Agreement (Institution and Investigator's information and contact information) will be processed as stated in the legislative decree 196/2003 and it is data that will be transferred to Merck KGaA (Germany) and stored and processed electronically there. This electronic system supports the proposal, approval, review, assessment, and record retention of this interaction. Institution and Investigator acknowledge and provide their consent so that the Merck KGaA and its affiliates utilize Institution and Investigator's information and contact information stored in this system in order to identify other interactions between Merck KGaA, its affiliates and Institution and Investigator, and to undertake monitoring activities, including identifying and comparing payments and transfers of value between Merck KGaA, its affiliates, and Institution and Investigator. Except as otherwise set forth in this Agreement, this data will not be shared with other persons outside of the control of the Merck group.

10.2 Institution and the Investigator acknowledge and provide informed consent so that all the data processed and stored in connection with this Agreement, including the Institution and

fuori dell'ambito di applicazione della Direttiva UE sul trattamento dei dati personali, e anche terze parti che agiscono per conto di Merck KGaA e delle sue affiliate purché la Merck Serono e le sue affiliate adottino tutte le misure necessarie a garantire una sufficiente e adeguata tutela della privacy in modo tale da raggiungere il medesimo livello di tutela della privacy garantito in Europa.

10.3 Tutte le attività descritte sopra e relative esclusivamente ai dati forniti, raccolti e registrati per le attività funzionali alla gestione ed esecuzione del rapporto attivato con il presente Accordo sono svolte in conformità alle Leggi applicabili in Italia in materia di trattamento dei dati personali (D. lgs. 196/2003). Le parti prendono, altresì, atto dei diritti a loro riconosciuti dall'art. 7 del D.lgs. 196/2003 ed in particolare del diritto di richiedere gli aggiornamenti, l'integrazione, la modifica, la rettifica o la cancellazione dei propri dati personali.

10.4 L'Istituzione dà e presta il proprio consenso informato, affinché Merck KGaA e le sue affiliate possano divulgare pubblicamente informazioni relative ai pagamenti e trasferimenti in favore dell'Istituzione se richiesto dalla legge o dai codici di condotta applicabili. L'Istituzione acconsente alla divulgazione pubblica da parte di Merck KGaA e/o delle sue affiliate delle informazioni relative ai pagamenti o trasferimenti di denaro effettuati, direttamente all'Istituzione ai sensi del presente Accordo. La divulgazione può avere ad oggetto informazioni aggregate di pagamenti, date, e finalità.

#### **11. Contraenti Indipendenti**

Merck Serono e l'Istituzione sono contraenti indipendenti e niente in questo accordo potrà creare o implicare la costituzione di un rapporto di agenzia tra loro, né determinerà la costituzione di una joint venture o partnership. Né Merck Serono, da un lato, né l'Istituzione, dall'altra, avranno l'autorità di impegnare od obbligare l'altra parte in qualsiasi modo.

#### **12. Cessione**

I diritti e gli obblighi dell'Istituzione derivanti dal presente Accordo sono personali dell'Istituzione e non possono essere ceduti o subappaltati a terzi senza il consenso scritto di Merck Serono. Merck Serono non potrà cedere il presente Accordo, interamente o in parte, senza il consenso dell'Istituzione.

#### **13. Comunicazioni**

Tutte le comunicazioni di cui al presente Accordo dovranno essere fatte per iscritto e consegnate all'altra parte a mezzo posta elettronica o tramite posta raccomandata con ricevuta di ritorno, oppure a mezzo corriere all'indirizzo postale sopra riportato o ad altro indirizzo eventualmente comunicato da

Investigator's information and contact information, will be made accessible to other Merck KGaA affiliates for similar compliance activities as set forth above. This includes affiliates in other countries outside EU Data Privacy Directive, as well as external third parties acting on behalf of Merck KGaA or its affiliates, provided that Merck Serono and its affiliates take all necessary measures to ensure sufficient and adequate protection of privacy in order to achieve the same level of protection of privacy guaranteed in Europe.

10.3 All the activities described above and relating exclusively to the data provided, collected and recorded for the activities related to the management and execution of the connection activated with this Agreement are carried out in compliance with the Laws applicable in Italy concerning the processing of personal data (Legislative Decree n. 196/2003). The parties also take note of the rights granted to them by art. 7 of Legislative Decree 196/2003 and in particular the right to request updates, integration, modification, rectification or cancellation of personal data.

10.4 Institution acknowledges and provides informed consent so that Merck KGaA and its affiliates may publicly disclose payments and transfers of value to Institution if required by law or applicable codes of practice. Institution consents to the public disclosure by Merck KGaA and/or its affiliates of information concerning any payments or transfers of value made directly to Institution under this Agreement. Disclosure may consist of aggregate payments, dates, and purposes.

#### **11. Independent Contractors**

Merck Serono, on the one hand, and Institution, on the other hand, are independent contractors and nothing in this Agreement will create or imply any agency relationship between them, nor will this Agreement be deemed to constitute a joint venture or partnership between them. Neither Merck Serono, on the one hand, nor Institution, on the other hand, will have authority to bind or otherwise obligate the other in any manner whatsoever.

#### **12. Assignment**

Institution's rights and obligations under this Agreement are personal to Institution and may not be assigned or subcontracted to others without Merck Serono's written consent. Merck Serono may not assign this Agreement in whole or in part without Institution's consent.

#### **13. Notices**

Notices hereunder must be in writing and given to the other Party by electronic mail; by first class mail, postage prepaid; or by air courier to the mailing address set forth above or to such other address as

ciascuna Parte. Le comunicazioni saranno ritenute valide al momento della loro ricezione protocollata.

#### 14. Invalidità parziale

Se una qualsiasi disposizione del presente Accordo fosse ritenuta non valida, nulla o inapplicabile, tale disposizione sarà riformulata in modo tale da riflettere il più possibile le intenzioni originarie delle parti in conformità con la legge; le restanti disposizioni del presente Accordo restano in vigore a tutti gli effetti.

#### 15. Durata e risoluzione

15.1 Il presente Accordo avrà efficacia dalla data di validità dello stesso, cioè a partire dalla data dell'ultima sottoscrizione e continuerà ad essere valido fino al completamento dell'erogazione del contributo previsto per la sperimentazione.

15.2 L'Accordo potrà essere risolto, a seguito di comunicazione mediante lettera raccomandata A.R., da Merck Serono e dall'Istituzione qualora una delle due parti sia inadempiente ai propri impegni e non abbia rimediato all'inadempimento nel termine di 30 (trenta) giorni dalla relativa diffida ad adempiere inviatale, sempre mediante lettera raccomandata A.R., dall'altra parte.

Resta fermo il diritto della parte adempiente a sospendere o interrompere l'esecuzione dei propri obblighi e il diritto di risarcimento del danno qualora (i) il protocollo sia sostanzialmente differente dallo Studio descritto nell'Addendum o qualora, a causa di una modifica, il Protocollo risulti effettivamente differente dallo studio descritto nell'Addendum, (ii) l'Istituzione e/o lo Sperimentatore non agiscano conformemente al Accordo o alla legge applicabile, (iii) emergano seri problemi di sicurezza, (iv) l'Istituzione e/o lo Sperimentatore dichiarino di non aver intenzione di proseguire lo Studio (v) lo Sperimentatore lasci l'Istituzione, (vi) dallo stato di avanzamento dello Studio, risulti che non sia ragionevolmente prevedibile una relazione finale o una pubblicazione quale risultato dello stesso (vii) in caso si riscontrino difficoltà nel reclutamento dei soggetti della sperimentazione clinica o lo studio non progredisca secondo il calendario stabilito nel protocollo o nell'addendum. Merck Serono avrà diritto, unitamente ad ogni altro rimedio disponibile, di risolvere il presente Accordo con effetto immediato.

15.3 Efficacia. La risoluzione del presente Accordo non esonera ciascuna delle Parti da qualsiasi obbligo o responsabilità maturati prima della data di risoluzione. Gli obblighi delle Parti, di cui alle clausole dal titolo Proprietà dei dati Uso del nome, Informazioni Riservate, Tutela dei Dati, Cessione, Comunicazioni, Invalidità parziale e varie ed eventuali, avranno efficacia anche dopo la risoluzione del presente Accordo.

either Party may designate. Notices shall be effective when received.

#### 14. Severability

If any provision of this Agreement is held to be invalid, void or unenforceable, such provision shall be deemed to be restated to reflect as nearly as possible the original intentions of the Parties in accordance with Applicable Laws, and the remaining provisions of this Agreement shall remain in full force and effect.

#### 15. Term and Termination

15.1 This Agreement will take effect from the Effective date of the same, *i.e.* from the date of the last subscription and will continue to be valid until the completion of the grant of the contribution planned for the trial.

15.2 The Agreement may be terminated, following notification by registered letter, by Merck Serono and by the Institution if one of the two parties fail to fulfill its obligations and has not remedied the non-fulfillment within 30 (thirty) days from the related request to adhere received, always by registered letter, on the other side.

The right of the fulfilling party to suspend or interrupt the performance of its obligations and the right to compensation for damages remains unaffected if (i) the Protocol is materially different than the Study described in the Addendum or if, due to a Protocol amendment becomes materially different to the Study described in the Addendum, (ii) Institution and/or Investigator fail to comply with this Agreement or any Applicable Laws, (iii) serious safety issues emerge, (iv) the Institution and/or Investigator indicates that they do not intend to proceed with the Study, (v) Investigator leaves Institution, (vi) it appears from the progress of the Study, or lack thereof, that a Final Report or a publication is not reasonably likely to result from the Study, or (vii) if the Study encounters challenges or difficulties in recruitment of clinical trial subjects or does not progress according to schedule set forth in the Protocol and Addendum. Merck Serono will be entitled, in addition to any other remedy available, to terminate this Agreement with immediate effect.

15.3 Efficacy. Expiry or termination of this Agreement shall not relieve either Party of any obligation or liability accrued prior to the expiry or termination date. In addition to specific provisions that survive pursuant to their own terms, the obligations of the Parties under the Sections entitled Inventions, Use of Name, Confidential Information, Data Protection, Assignment, Notices, Severability and Miscellaneous shall survive the expiry or termination of this Agreement.

**16. Emendamenti**

L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, potrà richiedere a Merck Serono di emendare l'Accordo per varie ragioni, incluso, senza limitazioni, estendere la data di completamento dello studio, fornire ulteriori fondi per lo studio. Se viene fatta tale richiesta, l'Istituzione dovrà fornire a Merck Serono sufficienti informazioni e fatti che giustifichino il cambiamento richiesto, inclusa la probabilità che il cambiamento consentirà allo studio di completare l'arruolamento e rispettare i tempi previsti. Tuttavia, ogni modifica dell'Accordo dovrà essere concordata fra le parti e nessuna modifica o deroga dell'Accordo sarà considerata vincolante se non in forma scritta firmata da entrambe le parti.

**17. Legge applicabile e Foro competente.**

Il presente accordo è disciplinato dalla legge italiana. Qualsiasi controversia dovesse insorgere circa l'efficacia, l'applicazione e l'interpretazione e comunque in relazione al presente Accordo, sarà rimessa in via esclusiva ed inderogabile al Foro di Cagliari.

**18. Varie ed eventuali.**

Il presente Accordo rappresenta l'intero accordo fra le Parti relativamente all'oggetto. Nessun accordo che modifichi o costituisca rinuncia a qualsiasi disposizione del presente Accordo sarà vincolante, salvo che sia costituito da uno scritto che faccia riferimento al presente Accordo e che sia firmato dalle Parti.

Il presente Accordo è redatto in italiano ed inglese. In caso di discordanza tra le due versioni, la versione in italiano prevarrà.

Il presente Accordo, stipulato sotto forma di scrittura privata non autenticata, è soggetto alla registrazione in caso di uso. Le spese di registrazione saranno a carico della Parte che avrà interesse a richiederla.

Le parti hanno stipulato l'Accordo a partire dalla Data di validità

**16. Amendments**

Institution, through the Investigator, may request that Merck Serono amends this Agreement for a variety of reasons, including without limitation, extending dates for Study completion, providing additional funding for the Study. When such a request is made, Institution shall provide Merck Serono with sufficient factual information to justify granting the amendment request, including the likelihood that an amendment will allow the Study to be fully enrolled and timely completed. However, any change to this Agreement shall only be made by mutual agreement of the Parties and no agreement modifying or waiving any provision of this Agreement shall be binding unless made in a writing that references this Agreement and is signed by all Parties.

**17. Applicable law and competent court.**

This agreement is governed by Italian law. Any controversy should arise about the effectiveness, application and interpretation and in any case in relation to this Agreement, will be exclusively and irrevocably returned to the Court of Cagliari.

**18. Miscellaneous**

This Agreement is the entire agreement between the Parties relating to the subject matter hereof. This Agreement may be executed in counterparts. This Agreement and all claims related to it shall be governed by the laws of the place of business of Merck Serono, without regard to its choice or conflict of law provisions.

This Agreement is written in Italian and English language. In case of discordanza between the two versions, the Italian version shall prevail.

This Agreement, stipulated in the form of unauthenticated private writing, is subject to registration in case of use. Registration fees will be charged to the Party who will have the interest in requesting it.

The Parties have executed this Agreement as of the Effective Date.

**MERCK SERONO S.P.A.**

\_\_\_\_\_  
Firma/Signature

**Dott. Antonio Messina**  
General Director – Italy

\_\_\_\_\_  
Firma/Signature

**Dott. Federico Fornari Luswergh**  
Chief Financial Officer – Italy

**ISTITUZIONE/ INSTITUTION**

\_\_\_\_\_  
Firma/Signature

\_\_\_\_\_  
**Dott.ssa Graziella Pintus**  
Direttore Generale

**Letto e accettato / Read and Acknowledged**

**SPERIMENTATORE/ INVESTIGATOR**

\_\_\_\_\_  
Firma/Signature

**Dott. Sandro Loche**  
Sperimentatore Principale  
Responsabile SSD di Endocrinologia Pediatrica

**ALLEGATO A  
ADDENDUM DELLO STUDIO**

Titolo del Protocollo:	<b>"Adherence to r-hGH treatment in the transition age"</b>
Breve Descrizione dello Studio:	L'obiettivo principale di questo studio è valutare il livello di aderenza con GHD nel periodo di transizione dei pazienti trattati con r-hGH via easypod™.
Nome degli Sperimentatori Principali:	Dott. Sandro LOCHE
Numero soggetti da arruolare	Circa 65

Nota: Per ulteriori dettagli vedi la proposta di studio (e relativo budget dello studio) allegati

**Timelines dello Studio**

Nota: L'Istituzione dovrà comunicare a Merck Serono qualunque modifica delle date sotto indicate spiegando i motivi di eventuali ritardi.

Data di presentazione al Comitato Etico:	Marzo 2018
Data prevista di screening del primo paziente:	Settembre 2018
Data prevista di screening dell'ultimo paziente:	Marzo 2020
Data prevista dell'ultima visita dell'ultimo paziente:	Marzo 2021
Data finale di presentazione della Relazione Finale a Merck Serono:	Novembre 2021

**Contributo economico**

Totale complessivo	Euro 290.000,00 (Euro Duecento novantamila)
--------------------	--

**EXHIBIT A  
STUDY ADDENDUM**

Full Protocol Name:	<b>"Adherence to r-hGH treatment in the transition age"</b>
Short Description of Study:	The primary objective of this study is to assess the level of adherence of patients with GHD in the transition period receiving r-hGH via easypod™.
Names of Principal Investigators:	Dr Sandro LOCHE
Total number of subjects to be recruited	About 65

Note: For further details see the study proposal (and relevant study budget) attached

**Study Timelines**

Note: Institution shall communicate to Merck Serono any change of the dates below indicated explaining the reasons for eventual delay.

Date of submission to Ethics Committee:	March 2018
Date First Subject Expected to be Screened:	September 2018
Date Last Subject Expected to be Screened:	March 2020
Date Last Subject Last Study Visit Expected:	March 2021
Deadline for Submission of Final Report to Merck Serono:	November 2021

**Grant Funds**

assegnato (IVA esente ai sensi del combinato disposto degli articoli 1 – 4 del DPR 633/72.):		Total Amount Awarded (VAT exempt pursuant to the combined provisions of articles 1 - 4 of Presidential Decree 633/72.)	Euro 290.000,00 (two hundred and ninety thousand Euro)
<b>Piano dei Pagamenti</b>		<b>Milestone Payments</b>	
Condizione per la maturazione dell'importo dovuto e il pagamento	Ammontare del pagamento (Euro)	Data prevista di attuazione della Condizione per il pagamento	Milestone Event
Protocollo esaminato da Merck Serono e approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, autorizzazione allo studio Deliberata dal DG AOBrotzu e Accordo firmato	78.000,00 (circa 27%)	Giugno 2018	Payment Amount (Euro)
Lettera di dichiarazione del PI di avanzamento delle attività dello studio pari al 30% (arruolamento soggetti)	52.000,00 (circa 18%)	Maggio 2019	Expected Date Milestone Event Will Be Reached
Lettera di dichiarazione del PI di Avanzamento delle attività dello studio pari al 60% (arruolamento soggetti)	52.000,00 (circa 18%)	Ottobre 2019	Protocol reviewed by Merck Serono and approved by Ethics Committee (Parere Unico) and Competent Authority, contract fully executed
Lettera di dichiarazione del PI di Avanzamento delle attività dello studio pari al 100% (arruolamento soggetti)	52.000,00 (circa 18%)	Marzo 2020	Communication sent by PI related to study activities progress by 30% (subjects' enrolment)
Presentazione della Relazione Finale a Merck Serono	56.000,00 (circa 19%)	Novembre 2021	Communication sent by PI related to study activities progress by 60% (subjects' enrolment)
			Communication sent by PI related to study activities progress by 100% (subjects' enrolment)

		Submission of Final Report to Merck Serono	56.000,00 (about 19%)	November 2021
<b><u>Dati per le operazioni finanziarie</u></b>				
Nome del beneficiario:	Azienda Ospedaliera G. Brotzu PIAZZALE RICCHI N. 1, 09121 CAGLIARI, BANCO DI SARDEGNA SPA AGENZIA 11 VIA BONARIA -CAGLIARI BIC: SARDIT31100 ABI:01015 CAB: 04800 SWIFT: BPMOIT22XXX N. Conto 000070188763 IBAN: IT46C0101504800000070188763			
Codice fiscale e Partita IVA identificativo del beneficiario:	02315520920			
Indirizzo per l'invio dei pagamenti:	Unità di Ricerca e Sperimentazione Clinica Numero telefonico: 070539301-070539471 E-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it			
<b><u>Financial Routing Information</u></b>				
Payee name:	Azienda Ospedaliera G. Brotzu PIAZZALE RICCHI N. 1, 09121 CAGLIARI, BANCO DI SARDEGNA SPA AGENZIA 11 VIA BONARIA -CAGLIARI BIC: SARDIT31100 ABI:01015 CAB: 04800 SWIFT: BPMOIT22XXX N. Conto 000070188763 IBAN: IT46C0101504800000070188763			
Payee's Tax ID #:	02315520920			
Address to which checks should be mailed:	Unità di Ricerca e Sperimentazione Clinica Numero telefonico: 070539301-070539471 E-mail: ufficio.sperimentazione@aob.it			



**ALLEGATO B**

**SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI**

I termini in maiuscolo utilizzati nell'allegato B devono avere il significato così come stabilito in questo Accordo o nelle Guideline for Good Clinical Practice della Conferenza Internazionale di Armonizzazione (ICH).

**1. Gestione dei Report relativa ai gravi eventi avversi**

L'Istituzione dovrà fornire a Merck Serono una copia di ogni singolo caso serio di sicurezza a prescindere dalla valutazione del nesso di causalità con il prodotto farmaceutico. I report di sicurezza dei singoli casi devono includere, siano essi o meno correlati, i reclami tecnici, le interazioni farmacologiche e casi di sospetta trasmissione di un agente infettivo. Inoltre l'Istituzione per il tramite dello Sperimentatore, dovrà fornire rapporti, connessi o meno ad eventi avversi, relativi ad errori di somministrazione, overdose, abuso, uso improprio, uso fuori indicazione, esposizione professionale, gravidanza, allattamento e mancanza di efficacia.

I report devono essere inviati in inglese via mail o fax alla Merck Serono usando il form specifico (SAE form) entro 24 ore.

Fax No. +49-6151-726914  
Email: [gds@merckgroup.com](mailto:gds@merckgroup.com)

L'Istituzione è responsabile per l'invio dei casi alle Autorità Regolatorie e solo quelli valutati dall'Istituzione stessa come sospette reazioni avverse serie ed inattese (SUSAR) saranno oggetto di sottomissione con procedura d'urgenza.

Inoltre, Merck Serono effettuerà una valutazione di tipo medico al fine di individuare segnalazioni o effettuare attività di reporting cumulativo dei dati di sicurezza e richiederà informazioni aggiuntive all'Istituto e/o allo Sperimentatore Principale se necessario.

**2. Scambio di Dati sulla sicurezza diversi dai gravi eventi avversi**

L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, deve fornire trimestralmente a Merck Serono Global Drug Safety le informazioni relative agli eventi avversi, ai

**EXHIBIT B**

**ADVERSE EVENT REPORTING**

Capital terms referred to in this Exhibit B shall have the meaning as set out in this Agreement or the Guideline for Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization (ICH).

**1. Handling of Serious Adverse Event (SAE) Reports**

The Institution shall supply Merck Serono with a copy of any serious individual case safety report regardless of the causality assessment concerning the Pharmaceutical Product administration. Serious individual case safety reports shall include reports whether or not associated with a technical complaint, reports on drug interaction, reports on suspected transmission of an infectious agent by the product. Further, Institution through the Investigator shall provide reports of the following special situations whether associated or not with an Adverse Event ("Adverse Events" or "AEs"): medication errors, overdose, abuse, misuse, off-label use, occupational exposure, pregnancy and breast-feeding notification and lack of efficacy reports.

The reports to Merck Serono shall be sent in English using the Merck Serono SAE form via fax or email within 24 hours

Fax No.: +49-6151-72 6914,  
email address: [gds@merckgroup.com](mailto:gds@merckgroup.com).

The Institution is responsible for regulatory reporting and only the Institution's assessment of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) shall be used for expedited reporting.

In addition, Merck Serono will perform a medical assessment for the purpose of signal detection and cumulative reporting of safety information and will also request follow-up information from the Investigator and/or Institution as needed.

dati di sicurezza di laboratorio e ai dati di efficacia, necessari ad accertare la sicurezza del Prodotto.

L'Istituzione e/o lo Sperimentatore deve informare Merck Serono di ogni sopravvenuta gravidanza dei soggetti trattati con il Prodotto Farmaceutico durante il corso dello studio. L'Istituzione e/o lo Sperimentatore deve assicurare che il caso venga seguito sino alla fine della gravidanza e fornire tutta la documentazione necessaria ed il report finale sull'esito a Merck Serono.

Merck Serono effettuerà regolarmente attività sulla individuazione di segnalazioni per il Prodotto nel suo database globale di sicurezza. In caso di azioni, rilevanti per la conduzione dello Studio, derivanti da tali attività di individuazione delle segnalazioni, Merck Serono informerà tempestivamente l'Istituzione.

### **3. Verifica della ricezione dei SAE (eventi avversi seri) report, riconciliazione dei SAE**

L'Istituzione, per il tramite dello Sperimentatore, fornirà mensilmente a Merck Serono una lista di tutti i casi individuali inviati a Merck Serono al fine di verificare che questa li abbia ricevuti. Merck Serono controllerà tempestivamente la lista e richiederà ogni caso mancante.

Al fine di assicurare la completezza e l'accuratezza dei SAE trasmessi a Merck Serono, l'Istituzione dovrà compiere una riconciliazione tra tutti i SAE verificatisi durante lo studio e quelli contenuti nel Global Safety Database di Merck prima della chiusura dello studio. Merck fornirà tempestivamente all'Istituzione un estratto del proprio Global Safety Database.

### **4. Report periodici**

L'Istituzione fornirà a Merck Serono una copia in inglese di ogni report periodico contestualmente all'invio fatto alle Autorità Regolatorie o al Comitato Etico.

### **5. Codifica dei dati di sicurezza**

L'Istituzione dovrà usare le definizioni standard accettate a livello internazionale per i termini quali severità, serietà, la terminologia del dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) per la codifica. Inoltre, la relativa convenzione MedDRA "Punti da considerare" pubblicata dal Maintenance and Support Service Organization" dovrà essere applicata dall'Istituto per codificare i dati relativi agli Eventi Avversi (AE).

### **6. Monitoraggio**

L'Istituzione dovrà valutare l'istituzione di un Safety Data Monitoring Committee (comitato per il monitoraggio della sicurezza) al fine di garantire la sicurezza dei partecipanti e la validità e l'integrità dei dati di sicurezza prodotti nel corso dello studio conformemente alle linee guida sui Data Monitoring Committees applicabili.

### **7. Report dello studio**

### **2. Exchange of Safety Data other than SAEs**

The Institution, through the Investigator, shall provide Merck Serono Global Drug Safety on a quarterly basis with information on Adverse Events (AEs), safety laboratory data, and any efficacy data necessary to assess the safety of the Pharmaceutical Product.

The Institution and/or Investigator shall inform Merck Serono of any pregnancy occurring in a subject treated with the Pharmaceutical Product during the course of the Study. The Institution/Investigator shall ensure that the case is followed up to the end of the pregnancy and provide all relevant documentation and a final report on the outcome to Merck Serono.

Merck Serono will perform regular signal detection on the Pharmaceutical Product in its global safety database. In case of any action arising from such signal detection activities which is relevant for the conduct of the Study, Merck Serono will inform the Institution in a timely manner.

### **3. Verification of Receipt of SAE Reports, SAE Reconciliation**

The Institution, though the Investigator, shall provide Merck Serono with a monthly list of all individual case safety reports sent to Merck Serono in order to verify that Merck Serono has received all cases. Merck Serono will timely check the list and request any missing cases.

In order to ensure completeness and accuracy of the transfer of SAEs to Merck Serono, the Institution shall perform a reconciliation of all SAEs occurred during the Study vs. the Merck Global Safety Database prior to closing the Study database. Merck shall provide the excerpt of the Merck Global Safety Database to the Institution in a timely manner.

### **4. Periodic Reports**

The Institution shall supply Merck Serono with a copy in English of any periodic report at the same time of reporting to Health Authorities or Ethic Committees/Institutional Review Boards.

### **5. Coding of Safety Data**

The Institution shall use accepted international standard definitions for severity, seriousness, the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology (last version) for coding purposes. Furthermore, the related MedDRA coding conventions 'Points to Consider' published by the Maintenance and Support Services Organization shall be applied by the Institution for coding of AE data.

### **6. Safety Data Monitoring Committee**

The Institution shall evaluate the set-up of a safety data monitoring committee in order to ensure the safety of the participants and the validity and

<p>I dati completi riguardanti gli eventi avversi devono essere raccolti e forniti a Merck Serono alla fine dello Studio nel report finale, ed in caso di richiesta speciale di Merck Serono, durante il corso dello Studio. I dati sulla sicurezza dovranno essere forniti in un formato accettato a livello internazionale per permettere l'integrazione di questi all'interno del clinical database globale per i prodotti farmaceutici di Merck Serono.</p>	<p>integrity of safety data generated from the study according to applicable Guidelines on Data Monitoring Committees.</p> <p><b>7. Study Report</b></p> <p>Complete data on Adverse Events shall be collected and provided to Merck Serono at the end of the Study in the Final Report, and on special request from Merck Serono, during the course of the Study. The safety data sets shall be provided in an internationally accepted format which allows integration into the global clinical database for the Pharmaceutical Products of Merck Serono</p>
---	--

