

REGIONE SICILIA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
"GARIBALDI"
Catania

DELIBERAZIONE N. 694 del 17 GIU. 2021

Oggetto: Autorizzazione " Studio osservazionale MS700568_0151, multicentrico, prospettico di fase IV con l'obiettivo di valutare gli effetti di cladribina in compresse sugli esiti riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO) e la loro correlazione con i parametri clinici e biometrici mediante l'uso della tecnologia sanitaria in soggetti con sclerosi multipla recidivante altamente attiva al loro primo cambio di farmaco (CLADFIT-MS).

Proposta N° 74 del 16 GIU. 2021
SETTORE PROPONENTE
AFFARI GENERALI

L'istruttore/Il Responsabile del Procedimento

Carola Grunzi

Il Capo Settore
Dott.ssa Ersilia Riggi

Ersilia Riggi

Registrazione Contabile

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut.

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut.

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile

Settore Economico Finanziario e Patrimoniale
(dott. Giovanni Luca Roccella)

Nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,

il Direttore Generale, dott. Fabrizio De Nicola,

nominato con Decreto del Presidente della Regione Siciliana n. 196 del 04.04.2019

con l'assistenza del Segretario, dott. _____ ha adottato la seguente deliberazione

Dott.ssa Maria Antonietta Li Calzi

II DIRETTORE DELLA U.O.C. AFFARI GENERALI

Preso atto:

- Della nota 148/C.E del 23-02-2021 con la quale il Presidente del Comitato Etico 2 ha trasmesso il "Modulo di accettazione o rifiuto parere da parte del centro satellite" relativo lo : "Studio osservazionale MS700568_0151, multicentrico, prospettico di fase IV con l'obiettivo di valutare gli effetti di cladribina in compresse sugli esiti riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO) e la loro correlazione con i parametri clinici e biometrici mediante l'uso della tecnologia sanitaria in soggetti con sclerosi multipla recidivante altamente attiva al loro primo cambio di farmaco (CLADFIT-MS)"- Sperimentatore Dott. Davide Maimone;
- del "parere unico favorevole" del detto Comitato riportato in seno al superiore modulo;

Visti:

- la richiesta di autorizzazione a svolgere la sperimentazione clinica in oggetto rilasciata in conformità del Regolamento adottato con deliberazione n. 29 del 15/01/2020, modificato ed integrato con delibera n. 402 del 13-4-2021, inoltrata dal Dottore Davide Maimone;
- tre originali della convenzione che la Merck Serono (Sponsor) ha trasmesso , ai fini della sottoscrizione di competenza, ove è previsto in particolare che :
 - *Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 10 pazienti.*
 - *E' previsto che lo studio venga concluso il 30 Ottobre 2025. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti (in Italia), sarà di n. 215 pazienti.*
 - *Quota fissa forfettaria pari ad € 1000,00 + IVA per spese generali aziendali e attività amministrative da versare alla sottoscrizione della presente convenzione a seguito ricevimento fattura;*
 - *A copertura dei costi derivanti e/o generati dallo Studio, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa (in formato elettronico) la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il Compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 1410,00 + IVA.
Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel Protocollo.*

Visti:

- il "Regolamento per la disciplina delle sperimentazioni cliniche e delle attività di ricerca per conto terzi" adottato con deliberazione n. 29 del 15/01/2020, modificato ed integrato con delibera n. 402 del 13-4-2021;

Ritenuto:

- per quanto sin qui esposto potersi autorizzare l'esecuzione dello studio descritto in premessa e procedere alla stipula della convenzione così come favorevolmente valutata dal Comitato Etico Catania2;

Attestata la legittimità formale e sostanziale dell'odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012;

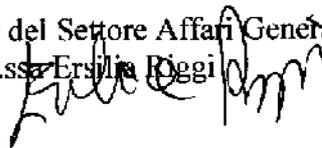
Per le motivazioni descritte in narrativa che qui si intendono integralmente riportate e trascritte;

Propone:

- prendere atto del parere unico favorevole espresso dal Comitato Etico Catania2, nella seduta del 16-02-2021 , verbale n. 76/2021/CECT2 e trasmesso a cura del presidente del detto Comitato, nota prot.148/C.F DEL 23-02-2021;
- Autorizzare la stipula della relativa Convenzione con Merck Serono (Sponsor) secondo il testo allegato al presente atto e procedere alla sottoscrizione;
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Merck Serono S.p.a , allo Sperimentatore, al Settore Economico Finanziario, alla Farmacia e al Presidente del Comitato Etico.
- Munire la presente della clausola di immediata esecutività, onde consentire il più celere avvio dello studio osservazionale.

Allegati: n. 3 originali convenzioni

Il Responsabile del Settore Affari Generali
Dott.ssa Ersilia Roggi



IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto della proposta di deliberazione, che qui si intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Preso Atto della attestazione di legittimità e di conformità alla normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario aziendale

DELIBERA

di approvare la superiore proposta per come formulata dal Dirigente Responsabile della struttura proponente e, pertanto,

- prendere atto del parere unico favorevole espresso dal Comitato Etico Catania², nella seduta del 16-02-2021, verbale n. 76/2021/CEC12 e trasmesso a cura del presidente del detto Comitato, nota prot.148/C.E DEL 23-02-2021;
- Autorizzare la stipula della relativa Convenzione con Merck Serono (Sponsor) secondo il testo allegato al presente atto e procedere alla sottoscrizione;
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Merck Serono S.p.a, , allo Sperimentatore, al Settore Economico Finanziario, alla Farmacia e al Presidente del Comitato Etico.
- Munire la presente della clausola di immediata esecutività, onde consentire il più celere avvio dello studio osservazionale.

Allegati: n. 3 originali convenzioni

Il Direttore Amministrativo
(Dott. Giovanni Annino)



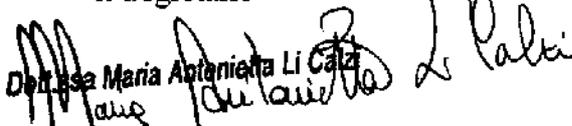
Il Direttore Sanitario
(Dott. Giuseppe Giammanco)

Il Direttore Generale
(Dott. Fabrizio De Nicola)



Il Segretario

Dott.ssa Maria Antonietta Li Calza



<p>_____ copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno _____</p> <p>_____ e ritirata il giorno _____</p> <p style="text-align: right;">L'addetto alla pubblicazione _____</p> <p>Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda dal _____ al _____ - ai sensi dell'art. 65 l.r. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 l.r. n. 30/93 - e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.</p> <p>Catania _____</p> <p style="text-align: right;">Il Direttore Amministrativo _____</p>
<p>Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il _____ Prot. n. _____</p>
<p>Notificata al Collegio Sindacale il _____ Prot. n. _____</p>

La presente deliberazione è esecutiva:

- immediatamente
- perchè sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione
- a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:
 - a. nota di approvazione prot. n. _____ del _____
 - b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE

CONVENZIONE TRA

L'Arnas Garibaldi con sede in Piazza Santa Maria di Gesù, 5 95123 Catania C.F./P.I. 04721270876 nella persona del Direttore Generale dott. Fabrizio De Nicola (di seguito "Azienda")

E

Merck Serono S.p.A. CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE

CODICE E NOME DELLO STUDIO: "MS700568_0151 - Studio osservazionale, multicentrico, prospettico di fase IV con l'obiettivo di valutare gli effetti di cladribina in compresse sugli esiti riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO) e la loro correlazione con i parametri clinici e biometrici mediante l'uso della tecnologia sanitaria in soggetti con sclerosi multipla recidivante altamente attiva al loro primo cambio di farmaco (CLADFIT-MS)"

Premesso:

- che con istanza in data 22 Dicembre 2020, Merck Serono S.p.A, con sede legale in via Casilina 125, 00176 Roma (Italia), C.F 00399800580 e P.I. 00880701008 ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare lo Studio Osservazionale di Fase IV "Studio osservazionale, multicentrico, prospettico di fase IV con l'obiettivo di valutare gli effetti di cladribina in compresse sugli esiti riferiti dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO) e la loro correlazione con i parametri clinici e biometrici mediante l'uso della tecnologia sanitaria in soggetti con sclerosi multipla recidivante altamente attiva al loro primo cambio di farmaco (CLADFIT-MS)", Protocollo n. MS700568_0151 versione n. 1 del 26 Ottobre 2020 (di seguito lo "Studio")
- ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, in data 18 Gennaio 2021 il Promotore ha ottenuto il Parere Unico favorevole all'effettuazione dello Studio da parte del Comitato Etico Catania 1, Comitato Etico Coordinatore dello Studio per l'Italia.
- che il competente Comitato Etico CATANIA 2 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24.06.2003, e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 16 Febbraio 2021 con verbale n°76 ;
- che lo Studio clinico sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda potrà essere operato solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della

biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia;

- il Centro di Studio possiede le competenze tecniche e scientifiche per lo studio ed è struttura adeguata alla conduzione dello Studio nel rispetto della normativa vigente;

- lo Sperimentatore e i collaboratori che svolgono qualsiasi parte dello Studio sotto la supervisione dello Sperimentatore (di seguito "Co-sperimentatori") sono idonei alla conduzione dello Studio in conformità alla normativa applicabile, conoscono il Protocollo e le norme di buona pratica clinica e possiedono i requisiti normativi e regolamentari necessari, compreso il rispetto della normativa vigente riguardante il conflitto di interessi;

- l'Azienda, pur essendo dotata di apparecchiature idonee all'esecuzione dello Studio, riceve in comodato d'uso gratuito dal Promotore, ai sensi e per gli effetti del Codice Civile, le attrezzature e/o i beni fondamentali per il buon esito dello Studio, elencate all'art. 5 del presente Contratto;

- salvo quanto eventualmente, successivamente, diversamente concordato per iscritto dalle Parti, l'Ente dovrà condurre lo Studio esclusivamente presso le proprie strutture.

TRA

L'ARNAS GARIBALDI (di seguito per brevità "Azienda") con sede in _PIAZZA SANTA MARIA DI GESU' P.IVA 04721270876, nella persona del Direttore Generale DOTT. FABRIZIO DE NICOLA

E

Merck Serono S.p.A. (di seguito per brevità "Promotore") con sede legale in Via Casilina 125, 00176 Roma (Italia), P. IVA n. 00880701008 e C.F. n. 00399800580, in persona del Legale Rappresentante Dr. Andrea Paolillo

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 - Premesse

Le premesse e il Protocollo, anche se non materialmente accluso, costituiscono parte integrante e sostanziale del presente contratto.

Art. 2 – Oggetto e Referenti dello Studio

Il Promotore affida all'Azienda l'esecuzione dello Studio alle condizioni indicate nel presente Contratto, in accordo col Protocollo, con gli eventuali successivi emendamenti, nonché con

le modifiche al presente Contratto/budget da questi derivanti e formalizzate mediante i necessari atti di modifica tempestivamente sottoscritti.

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

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

Il Promotore e lo Sperimentatore principale, avendo l'obbligo di tutelare la salute dei pazienti, quando ricorrano le circostanze, possono adottare urgenti e adeguate misure a tutela della sicurezza dei pazienti, quali la sospensione temporanea dello studio (interruzione del trattamento per i pazienti già coinvolti nello Studio, ovvero interruzione dell'inclusione di nuovi soggetti), anche in assenza delle necessarie approvazioni dal parte del Comitato Etico e dell'Autorità Competente, fermo restando l'obbligo per il Promotore di informare immediatamente il Comitato Etico e l'Autorità Competente, oltre che i partecipanti allo studio in merito ai nuovi eventi, alle misure intraprese e al programma di provvedimenti da adottare, completando tempestivamente le procedure previste dalla vigente normativa.

L'Azienda nomina quale Responsabile dello Studio richiamato in premessa, a seguito di formale accettazione, il Dott DAVIDE MAIMONE, in servizio presso la UOC DI NEUROLOGIA, in qualità di Sperimentatore Principale.

Il referente tecnico scientifico dello Studio per conto del Promotore sarà il Dr. Francesco Assogna il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire lo Studio nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la UOC DI NEUROLOGIA da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento dello Studio .

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la UOC DI NEUROLOGIA da parte del personale del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento dello Studio.

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

Tali attività non devono però pregiudicare in alcun modo lo svolgimento dell'ordinaria

attività istituzionale dell'Azienda.

ART. 3 - Sperimentatore principale e Co-sperimentatori

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

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

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

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

Qualora il rapporto tra lo Sperimentatore principale e l'Azienda dovesse per qualsiasi ragione concludersi, l'Azienda deve informarne tempestivamente per iscritto il Promotore, indicando il nominativo di un sostituto. L'indicazione del sostituto deve essere oggetto di approvazione da parte del Promotore e del Comitato Etico competente. L'Azienda garantisce che il nuovo Sperimentatore principale abbia i requisiti idonei a proseguirla, accetti i termini e le condizioni del presente Contratto e assuma l'impegno di rispettare il Protocollo nell'esecuzione dello Studio. Nelle more dell'approvazione dell'emendamento sostanziale di cambio dello Sperimentatore principale, lo sperimentatore indicato dal Promotore garantisce la necessaria attività sperimentale. Nel caso in cui il Promotore non intenda accettare il nominativo del sostituto proposto dall'Azienda oppure questi non proponga un sostituto, il Promotore potrà recedere dal presente Contratto in accordo a quanto previsto dall'art. 10.

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

Deve essere prestato anche il consenso al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia di protezione dei dati personali e sue successive modificazioni, come successivamente declinato all'art. 6.

Lo Sperimentatore principale deve fornire informazioni al Promotore e al Comitato Etico in merito all'andamento dello Studio e comunicare tempestivamente al Promotore l'eventuale verificarsi di eventi avversi seri, fatti salvi gli eventuali obblighi di segnalazione al Comitato Etico previsti dalla vigente normativa, e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione dello Studio, secondo quanto previsto dal Protocollo dello Studio, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e di studi osservazionali.

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

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

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

Per verificare la corrispondenza tra i dati registrati nelle Schede Raccolta Dati e quelli contenuti nei documenti originali (per es. cartella clinica), l'Azienda e lo Sperimentatore principale consentono l'accesso diretto ai dati originali durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit promossi da Promotore e suoi delegati e rappresentanti e ispezioni da parte delle Autorità Competenti, incluse le modalità da remoto, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di protezione dei dati personali dei pazienti.

ART. 4 – Inizio Studio e numero pazienti

Lo Studio avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 10 pazienti. Lo studio è previsto sia concluso il 30 Ottobre 2025. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti (in Italia), sarà di n. 215 pazienti.

Essendo uno Studio multicentrico ad arruolamento competitivo il numero di pazienti per

centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno. Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello nazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere lo Studio solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

ART. 5 - Obbligazioni delle parti

5.1 Il Promotore si impegna:

a) a fornire i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal protocollo di studio o comunque necessario allo svolgimento dello stesso (quali: diari per i pazienti, questionari per i pazienti). L'Azienda e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Materiali forniti dal Promotore esclusivamente nell'ambito e per l'esecuzione dello Studio. L'Azienda non deve trasferire o cedere a terzi i Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:

Quota fissa forfettaria pari ad €. 1000,00 + IVA per spese generali aziendali e attività amministrative che saranno corrisposti, dopo l'emissione della fatturazione elettronica da parte dell'Azienda subito dopo l'adozione della delibera di autorizzazione.

Eventuali emendamenti saranno fatturati in base alla tariffa vigente al momento della loro sottomissione.

A copertura dei costi derivanti e/o generati dallo Studio, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa (in formato elettronico) la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il Compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 1410,00 + IVA.

Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel Protocollo.

SERVIZIO	PAGAMENTO
Visita	Visita importo (EUR)* <i>Il calcolo del compenso si basa su una tariffa di 120,00€ /ora.</i>
Baseline	345 € (2,875 ore)
Week 0	187,50 € (1,563 ore)
Week 24	127,50 € (1,063 ore)
Week 52	337,50 € (2,813 ore)
Week 76	97,50 € (0,813 ore)
Week 104	315 € (2,625 ore)
Totale per paziente	1410 € (11,75 ore)

Tutti i costi relativi agli oneri del Comitato Etico sono a carico dello Sponsor.

Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio ed effettuati secondo pratica clinica).

Per lo studio osservazionale CLADFIT-MS non è previsto pagamento per visite aggiuntive non programmate.

L'Azienda non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di studi osservazionali.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi: Banca Nazionale del Lavoro Catania- C.so Sicilia n.30- 95131 Catania

Intestato:

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione "Garibaldi"

Piazza S. Maria di Gesù n. 5- 95124- Catania

C.F. /P.IVA: 04721270876

IBAN: IT60C0100516900000000218900

CODICE SWIFT: BNLITRRCTX

Riferimento per fatturazione : Francesca Noto Settore Economico Finanziario

e-mail: f.noto@ao-garibaldi.ct.it ; Tel. 095-7594871

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

RAGIONE SOCIALE: Merck Serono S.p.A (copia di cortesia della fattura, da inviarsi esclusivamente in caso di necessità e solo per email come normativa di fatturazione elettronica vigente)

CODICE DESTINATARIO/PEC: IT.invoices@merckgroup.com

(copia di cortesia della fattura, da inviarsi esclusivamente in caso di necessità e solo per email come normativa di fatturazione elettronica vigente)

C.F. 00399800580

P.IVA 00880701008

Codice SDI: J3CTR2W

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

La fattura deve essere emessa con cadenza prevista semestrale sulla base di del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore. Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 60 giorni fine mese data fattura, mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti: c/c bancario intestato a ARNAS Garibaldi: Banca Nazionale del Lavoro – IT60C 01005 16900 000000218900, specificando nella causale la ragione del versamento.

- c) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata dello Studio presso il Centro Sperimentale, il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. del c.c., cui le Parti si rimettono, ai fini esclusivi dello Studio, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione dello stesso, il seguente strumento, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominato "strumento"): dispositivo indossabile Smartwatch fornito per ogni paziente arruolato; modello: VERSA 3, marca: FITBIT.

Ai soli fini del computo dell'eventuale perimento dello Strumento, si dichiara che il valore dello stesso è pari ad Euro duecentosettanta (270,00).

La proprietà dello Strumento, come per legge, non viene trasferita all'Azienda. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dello/gli Strumento/i e cesseranno al termine dello Studio, quando lo/gli Strumento/i dovrà/anno essere restituito/i al Promotore senza costi a carico dell'Azienda.

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, si impegna a custodire lo strumento con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello Sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed esclusivamente per le necessità dello Studio, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione dello strumento stesso.

Il Promotore provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dello strumento e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dello strumento. Il Promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dello strumento non vincola l'Azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

Le Parti concordano altresì che gli eventuali ulteriori Strumenti ritenuti necessari alla conduzione dello studio nel corso dello Studio, qualora ne ricorrano le caratteristiche e le condizioni, saranno concessi in comodato d'uso gratuito secondo la disciplina di cui al presente Contratto; l'Azienda e il Promotore procederanno in questo caso con una convenzione specifica ovvero con un addendum/emendamento al Contratto sul comodato qualora l'esigenza degli ulteriori Strumenti emerga dopo la stipula del presente Contratto.

Secondo quanto previsto nel manuale tecnico dello strumento, il Promotore svolgerà, a sua cura e spese in collaborazione con lo Sperimentatore, tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento dello strumento, quali, controllo di qualità tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto dello strumento tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, il Promotore procederà direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analogo strumento.

L'Azienda non può cedere lo strumento a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'Azienda si impegna inoltre a mantenere libera da ogni vincolo o gravame lo strumento concesso in comodato.

Il Promotore si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente lo strumento, qualora la stessa sia utilizzata dall'Azienda, e per essa dal Centro Sperimentale, in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.

L'Azienda costituita custode dello strumento, si assume sin d'ora la responsabilità per ogni danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso dello Strumento o conseguente adolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere il Promotore sollevato indenne al riguardo. Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa del Promotore. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati

esclusivamente i danni diretti debitamente documentati.

In caso di furto o perdita dello strumento, l'Azienda provvederà, entro 2 (due) giorni lavorativi dall' evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente autorità con comunicazione dell' accaduto al Promotore nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'azienda dovrà darne comunicazione al promotore entro 5 (cinque) giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto dello strumento , il Promotore provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda salvo che il fatto derivi da dolo colpa grave dell'Azienda o del Centro Sperimentale, nel qual caso l'azienda si assume la totale responsabilità.

Al termine dello Studio, o in via anticipata nel caso ne ricorressero i presupposti, il Promotore richiederà la restituzione dello strumento previa comunicazione allo Sperimentatore con preavviso di 15 (quindici) giorni a mezzo della lettera raccomandata A.R. L'Azienda si obbliga a restituire lo strumento nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.

Lo/Gli Strumento/i in questione deve/sono essere munito/i di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee. Al momento della consegna dei materiali forniti in comodato d'uso dal Promotore all' Azienda, viene redatta idonea documentazione attestante la consegna.

Lo/gli Strumento/i sarà/anno utilizzato/i dal personale dell' Azienda e/o dai pazienti e ai soli ed esclusivi fini dello Studio oggetto del presente Contratto, conformemente a quanto previsto nel Protocollo. L' Azienda si obbliga a custodire e conservare lo/gli Strumento/i in maniera appropriata e con la cura necessaria, a non destinarlo/li a un uso diverso da quello sopra previsto, a non cedere neppure temporaneamente l'uso dello/gli Strumento/i a terzi, né a titolo gratuito né a titolo oneroso, e a restituire lo/gli Strumento/i al Promotore nello stato in cui gli è/sono stato/i consegnato/i, salvo il normale deterioramento per l'effetto dell'uso.

Resta inteso che per quanto attiene agli Strumenti che saranno direttamente maneggiati o gestiti dai pazienti/tutori, il Promotore riconosce che l' Azienda è sollevato da responsabilità derivanti da manomissione, danneggiamento o furto degli stessi Strumenti imputabili ai pazienti/tutori legali. In caso di guasto e/o smarrimento da parte del soggetto che partecipa allo studio, il Promotore provvederà a proprie spese alla sostituzione dell'attrezzatura; l' Azienda si farà carico della consegna dell'attrezzatura al destinatario, compresa la registrazione e la consegna delle istruzioni del Promotore, nonché del ritiro al momento dell'uscita, per qualsiasi ragione avvenuta, del soggetto dallo studio; l' Azienda si farà inoltre carico di informare tempestivamente il Promotore per qualunque mancata restituzione dell'attrezzatura da parte del soggetto che partecipa allo studio.

L'autorizzazione alla concessione in comodato d'uso gratuito dello/gli Strumento/i è stata rilasciata dall' Azienda a seguito delle e secondo le proprie procedure interne.

Se previsto dal regolamento dell'Azienda, l'introduzione dell'Apparecchiatura sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa allo Studio o incluso nella stessa

Il Promotore provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'Apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento dell'Apparecchiatura. Il Promotore dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione dell'Apparecchiatura non vincola l'Azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento dello Studio e sarà tenuto a comunicare tempestivamente l'eventuale verificarsi, nel corso dello Studio , di eventi avversi e reazioni avverse serie in accordo al D.Lgs 211/2003, art. 16 e 17, , e oltre ogni altra informazione clinica di rilievo per la conduzione dello studio indicato nel Protocollo (ad esempio gravidanza) direttamente o indirettamente correlabili all'esecuzione dello Studio, secondo quanto previsto dal Protocollo dello Studio, dalle norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa applicabile in materia di farmacovigilanza e studi osservazionali.

La documentazione inerente allo Studio che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per il periodo di tempo secondo le specifiche indicate dalla vigente legislazione. L'Azienda si impegna, alla data del presente provvedimento, a conservare la documentazione per un periodo di sette anni (o per un periodo più lungo, qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo economico tra Azienda e Promotore). Il Centro ha l'obbligo di comunicare al Promotore l'avvenuta scadenza del termine dell'obbligo di conservazione. A richiesta del Promotore, dopo lo spirare del termine suddetto, le Parti potranno concordare le condizioni di un ulteriore periodo di conservazione.

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

ART. 6 – Protezione di dati personali

Le Parti nell'esecuzione delle attività previste dal presente Contratto si impegnano a trattare i dati personali, di cui vengano per qualsiasi motivo a conoscenza durante lo Studio clinico, nel rispetto degli obiettivi di cui ai precedenti articoli e in conformità a quanto disposto dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dalle correlate disposizioni legislative e amministrative nazionali vigenti, con le loro eventuali successive modifiche e/o integrazioni (di seguito, collettivamente, "Leggi in materia di Protezione dei dati").

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

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

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

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

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

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

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

Qualora una parte accerti una violazione dei dati personali, si impegna a comunicarlo all'altra entro 48 ore dall'accertamento della violazione, ferma restando l'autonomia della stessa nella valutazione della sussistenza delle condizioni e nell'adempimento degli obblighi

previsti dagli artt. 33 e 34 del RGPD.

ART. 7 – Segretezza, Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati

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

Il Promotore inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

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

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

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

L'Azienda inoltre dichiara e garantisce quanto segue:

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

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

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del Comitato Etico;
- alle Autorità Regolatorie;

- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore.

Le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

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

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

Tutti i dati derivanti dall'esecuzione dello Studio e nel perseguimento degli obiettivi dello stesso, trattati ai sensi dell'art. 6, e i risultati di questo, sono di proprietà esclusiva del Promotore.

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

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

Le Parti sono obbligate all'adeguata comunicazione dei risultati dello Studio ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti.

Il Promotore avrà il diritto di pubblicarne per prima i risultati.

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

Il legittimo interesse dell'Azienda e dello Sperimentatore di pubblicare i Dati dello studio generati in forma scientifica viene preso in considerazione come segue: dopo la pubblicazione da parte del Promotore, oppure con il previo consenso di quest'ultimo, ma non oltre i diciotto (18) mesi successivi al completamento dello studio osservazionale, l'Azienda avrà anche il diritto di tenere presentazioni o effettuare pubblicazioni sui risultati dello studio osservazionale. Nel caso di uno studio osservazionale multicentrico, l'Azienda coordinerà le attività di pubblicazione, con la condizione che le pubblicazioni da parte dei singoli centri sono consentite solo dopo una pubblicazione esaustiva sullo studio o con il previo consenso del Promotore.

Nel caso in cui l'Azienda desideri pubblicare attenendosi agli standard generalmente accettati per le pubblicazioni scientifiche, in particolare le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), dovrà inviare la bozza di una pubblicazione programmata (includere le presentazioni e tutte le altre forme di annuncio) al Promotore al seguente indirizzo e-mail:

medicalcommunication@merckgroup.com

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

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

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

ART. 8 - Copertura assicurativa

Nessuna garanzia di risultato. A causa della natura di quanto previsto dal presente Contratto, trattandosi di studio osservazionale non è prevista la stipula di polizza assicurativa ad hoc per lo Studio.

ART. 9. – Decorrenza del contratto

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del centro sperimentale presso l'Azienda, così come previsto nel Protocollo di studio, salvo eventuali modifiche

concordate tra le Parti.

La data di termine dello Studio è prevista indicativamente entro Ottobre 2025.

ART. 10 - Recesso - Interruzione anticipata

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

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

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

Il Promotore, si riserva il diritto di recedere lo Studio Osservazionale e il presente Contratto anticipatamente, in qualunque momento e con effetto immediato. Ciò potrà avvenire presentando all'Istituto una comunicazione scritta. Il Promotore si riserva il diritto di recedere dal presente Contratto anticipatamente se il centro non recluterà alcun paziente entro sei (6) mesi dall'attivazione del centro stesso.

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

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

Ciascuna delle Parti può interrompere lo Studio in qualunque momento con effetto immediato, rispettando quanto previsto dal comma 5 dell'art. 2, qualora abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione dello Studio possa rappresentare un rischio non accettabile per la sicurezza e la salute dei pazienti. In caso di interruzione dello Studio, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi delle spese e i compensi effettivamente maturati e documentati fino a quel momento.

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

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

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

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

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

ART. 11. - Registrazione e bolli.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

Il presente Contratto viene redatto in n. 3 originali di cui una con marca da bollo.

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

ART. 12. – Foro competente e normativa applicabile.

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione, esecuzione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Catania, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Il contratto è redatto in lingua inglese e in lingua italiana. In caso di difformità tra la versione in inglese e quella in italiano, prevarrà la versione italiana.

Art. 13. – Modifiche ed integrazioni

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

Eventuali modifiche/integrazioni alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche/integrazioni scritte. Le eventuali modifiche saranno oggetto di addendum al presente Contratto e decorreranno dalla data della loro sottoscrizione, salvo diverso accordo tra le Parti.

Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e

che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 14. – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti

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

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

Ai sensi e per gli effetti della L. n. 190 del 06 novembre 2012 ("Legge Anticorruzione") e sue successive modificazioni, l' Azienda dichiara di avere adottato il Piano Triennale per la prevenzione della corruzione.

Il Promotore dichiara di aver adottato il proprio Codice etico, di cui è possibile prendere visione alla pagina web [https://www.merckgroup.com/it-it/Codice di Condotta Merck Serono Spa.pdf](https://www.merckgroup.com/it-it/Codice%20di%20Condotta%20Merck%20Serono%20Spa.pdf)

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

Il Promotore può divulgare per qualsiasi scopo legittimo, nei limiti della normativa sul trattamento dei dati, i termini del presente Contratto o di qualsiasi suo emendamento.

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

Il Promotore e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore. L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta dei medicinali da parte dei medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.

Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico

ufficiale, medico o persona associata ad organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Art. 15 - Trasferimento diritti, cessione del Contratto e sub-appalto

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

Ogni Parte acconsente a che l'altra Parte possa cedere e/o trasferire in tutto o in parte i diritti e gli obblighi a lui pervenuti direttamente o indirettamente dalla firma del presente Contratto a un suo successore o ad una società collegata o a soggetti terzi, previa accettazione del cessionario di tutte le condizioni e i termini del presente Contratto. Qualsiasi trasferimento di diritti in assenza delle suddette condizioni sarà considerato nullo e mai avvenuto.

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

CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE OBSERVATIONAL STUDY
"MS700568_0151 CLADFIT-MS"

BETWEEN

Arnas Garibaldi (hereinafter the "Entity"), headquartered in Piazza Santa Maria di Gesù, 5 95123 Catania, tax code and VAT no. 04721270876, through its General Director Dr Fabrizio De Nicola who has the powers to enter into this Agreement

AND

Merck Serono S.p.A. CONCERNING CONDITIONS AND METHODS FOR CARRYING OUT THE OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY

STUDY CODE AND NAME: MS700568_0151 "An observational, multicenter, prospective, phase IV study evaluating cladribine tablets effects on PROs and their correlation with clinical and biometric parameters using Health Technology in highly activity MS subjects at their first switch (CLADFIT-MS)"

Whereas:

- which with application on 22 December 2020, Merck Serono S.p.A., headquartered in via Casilina 125, Rome tax code 00399800580 and VAT no. 00880701008, requested the relevant authorization to carry out the Phase IV Observational Study "An observational, multicenter, prospective, phase IV study evaluating cladribine tablets effects on PROs and their correlation with clinical and biometric parameters using Health Technology in highly activity MS subjects at their first switch (CLADFIT-MS)" (the "Study"), relating to the Protocol version no. 1.0 of 26Oct2020;
- pursuant to Article 7 of Legislative Decree no. 211 of 24 June 2003, on 18 January 2021 the Sponsor obtained the Single Opinion in favour of the execution of the Study from the Ethics Committee Catania 1, Coordinating Ethics Committee for the Study in Italy, and on 16 Feb 2021 the competent Ethics Committee "Comitato Etico Catania 2" expressed its opinion in favour of the conduct of the Study in accordance with Legislative Decree n. 211 of 24.06.2003, and other regulations in force on the subject, in the meeting of 16 February 2021 with minutes no. 76;
- that the clinical study on patients in all the structures of the Company can only be operated in full respect of the dignity of man and his fundamental rights as dictated by the "Treaty of Helsinki" and any subsequent amendments, by "Good Clinical Practice" (GCP) standards issued by the European Community (as implemented by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by the same bodies), in

implementation of the provisions of the Council of Europe Convention of human rights and the dignity of the human being in the application of biology and medicine made in Oviedo on 4 April 1997 and, finally, according to the contents of the Italian codes of medical ethics of the health professions and the Regulations in force on the matter;

- the Study Centre has the technical and scientific know-how to carry out the Study and is a suitable facility for the Study to be conducted in accordance with the applicable regulations;
- the Investigator and the collaborators playing any part in the Study under the supervision of the Principal Investigator (the "Co-investigators") are qualified to conduct the Study in accordance with the applicable regulations, are familiar with the Protocol and the standards of good clinical practice and possess the necessary regulatory and legal requirements including compliance with current legislation regarding the conflict of interest;
- although the Entity does have equipment suitable to execute the Study, it will receive, on free loan from the Sponsor in accordance with the Italian Civil Code, the equipment and/or goods that are essential for the successful outcome of the Study, as listed in Article 5 of this Agreement;
- except where agreed otherwise in writing by the Parties, the Entity shall only conduct the Study on its own facilities;

BETWEEN

Arnas Garibaldi (hereinafter the "Entity"), headquartered in Piazza Santa Maria di Gesù, 5 95123 Catania, tax code and VAT no. 04721270876, through its General Director Dr Fabrizio De Nicola

AND

Merck Serono S.p.A. (the "Sponsor"), headquartered in via Casilina 125, Rome tax code 00399800580 and VAT no. 00880701008, through its Legal Representative Dr Andrea Paolillo

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS:

Art. 1 – Recitals

1.1 The recitals, the Protocol – even if not physically attached – form an integral and substantial part of this Agreement.

Art. 2 – Subject of the agreement and Representatives of the Study

2.1 The Sponsor hereby entrusts the Entity with the conduct of the Study under the terms of this Agreement, in accordance with the Protocol and any subsequent amendments, and with the amendments to this Agreement/budget resulting from such amendments formalised by the necessary deeds of amendment, duly signed.

2.2 The Study is to be conducted in strict compliance with the Protocol, in the version in force as accepted by the Principal Investigator and approved by the Ethics Committee and

the Competent Authority in conformity with the laws applicable to Observational Studies and the principles of ethics and medical practice followed by the healthcare staff involved in the Study in any capacity.

2.3 By signing this Agreement, the Parties declare that they know and accept the contents of the above rules and regulations.

2.4 The Sponsor and the Principal Investigator have an obligation to protect patients' safety and, where required in the circumstances, may take urgent, appropriate measures to protect patients' safety such as temporarily suspending the Study (interruption of treatment for patients already enrolled or interruption of the enrolment of new patients), even without the necessary approval of the Ethics Committee and the Competent Authority, subject to the Sponsor's obligation to inform the Ethics Committee and the Competent Authority immediately of any new events, the measures taken, and the programme of measures to be taken in the future, and will duly complete the procedures required by the applicable laws.

2.5 The Entity appoints Dr Davide Maimone as Responsible of the Study referred to in the introduction, following formal acceptance, in service at UOC of NEUROLOGIA, as Principal Investigator.

2.6 The Sponsor has appointed Dr Francesco Assogna as the scientific and technical contact for the part under its responsibility. The Sponsor may change the scientific and technical contact by giving written notice to the Entity;

2.7 The Entity accepts the monitoring visits that will be carried out at the UOC of NEUROLOGIA by the staff of the Sponsor or a third party company appointed by the Sponsor, in order to verify the correct performance of the Study. The Entity also accepts any audit visits that will be carried out at the UOC of NEUROLOGIA by the staff of the Sponsor or a third party company appointed by the Sponsor, in order to verify the correct performance of the Study.

2.8 The Entity shall promptly inform the Sponsor if a regulatory authority informs the Entity of an inspection or audit in relation to the Study and, unless expressly refused by the Competent Authority, the Entity will authorise the Sponsor or any designated representative to take part, while sending the Sponsor all the written communications received for the purposes of the audit or inspection.

2.9 These activities must in no way prejudice the ordinary institutional activities of the Entity.

Art. 3 - Principal Investigator and Co-investigators

3.1 The Principal Investigator shall be supported in the execution of the Study by the healthcare and non-healthcare personnel and by any contractors engaged by the Entity, as appointed by the Entity and operating under its responsibility for all aspects pertaining to this Study, who are qualified to conduct the Study, and who have previously received adequate training as provided for in the applicable laws, by the Sponsor and who have declared their willingness to take part in the Study (the Co-Investigators). Without affecting the foregoing, the definition of "Investigators" does not include any medical or non-medical personnel who perform proprietary institutional activities in the context of the Study.

3.2 The Parties acknowledge that the Principal Investigator is bound by all the responsibilities and obligations imposed on their role by the applicable regulations on Observational Studies.

3.3 This Agreement is made between the Sponsor and the Entity. The Sponsor is extraneous to the relations between the Entity, the Principal Investigator and the Co-investigators, and is thus indemnified in respect of any claim that the personnel of the Entity involved in the study may make in relation to the Study.

3.4 In relation to the Study, the Principal Investigator and the Co-investigators may not receive any direct or indirect compensation from the Sponsor, nor have any contact or dealings with the Sponsor or relations of any kind that are not of a technical or scientific nature.

3.5 If the relationship between the Principal Investigator and the Entity ends for any reason, the Entity will inform the Sponsor in writing and indicate the name of a replacement. The named replacement must be approved by the Sponsor and by the competent Ethics Committee. The Entity guarantees that the new Principal Investigator is qualified to continue the Study, that they will accept the terms and conditions of this Agreement and that they will agree to respect the Protocol when conducting the Study. Pending approval of the substantial amendment for the change of Principal Investigator, the investigator indicated by the Sponsor shall carry out the necessary Study activities.

If the Sponsor does not intend to accept the name of the replacement proposed by the Entity, or if the Entity does not propose a substitute, the Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the provisions of Article 10.

3.7 Before starting the Study, the Principal Investigator shall obtain the informed consent of the patient or his/her legal representative in accordance with the current laws on clinical Studies, and also in accordance with Regulation (EU) 2016/679 and the Italian enacting laws (legislative decree 196 of 30 June 2003 as amended by legislative decree 101 of 10 August 2018).

Consent shall also be provided for the processing of personal data in accordance with the current Italian and EC laws on data protection as amended, and as outlined in Article 6.

3.8 The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Study and shall promptly inform the Sponsor of any deviation from the protocol and/or any serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the study and indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Study, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and observational Studies.

3.9 The Entity guarantees that the Principal Investigator shall undertake to execute the Study in accordance with the highest standards of diligence.

3.9.1 The Principal Investigator shall keep all of the Case Report Forms (CRF), duly compiled, in accordance with the terms and conditions of the Protocol for the Study and with the

applicable regulations, in printed or digital form and in any case they shall be delivered promptly in accordance with the GCP, by the date indicated in the Study Protocol.

3.9.2 The Principal Investigator shall also resolve any queries raised by the Sponsor by the date indicated in the Study Protocol.

3.9.3 To verify the correspondence between the data recorded on the CRF and the data contained in the original clinical records, the Entity and the Principal Investigator shall allow direct access to the source data during the monitoring visits and any audits by the Sponsor and their representatives and designees and inspections by the Competent Authorities, including remote methods, provided that the laws on confidentiality and patient privacy are respected.

Art. 4 - Start of study and number of patients

4.1 The Study will start after obtaining the necessary authorizations in accordance with current legislation and internal regulations.

4.2 The Entity expects to include approximately 10 patients, with a global maximum of 215 patients eligible for the Study (in Italy) and limited to the terms provided for by the Sponsor. The end of the Study is expected on 30 October 2025.

4.3 As it is a multicentric Study with competitive enrolment of patients, the number of patients may be changed depending on the national trend in enrolment. The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the Entity must be previously agreed in writing between the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the extension to the Ethics Committee. It is understood that the increase in the number of cases, carried out under the aforementioned conditions, does not require the stipulation of an additional act to this Convention; the economic conditions per patient agreed in the same will apply to all additional patients.

4.4 The Sponsor will promptly notify the Investigator in writing of the closing date of the enrolment, for reached of total number of patients required at the national level or due to the expiry of the expected times, and the Investigator will therefore be required to carry out the Study only on patients already enrolled on the date of this communication by the Sponsor about interruption of enrolment.

4.5 The Sponsor will have no responsibility and will not recognize any compensation for patients enrolled by the Investigator, on his own initiative, beyond the agreed maximum number or at a later date than the notification of the interruption of enrolment.

Art. 5 - Obligations of the Parties

The Sponsor undertakes:

a) to provide the necessary supports for recording and collecting data and other material that may be required by the study protocol or otherwise necessary for its performance (such as: patient diaries, patient questionnaires). The Entity and the Principal Investigator shall use the Study Materials supplied by the Sponsor exclusively in the context of, and to conduct the

Study. The Entity shall not transfer or assign to a third party the Study Materials supplied by the Sponsor under the terms of this Agreement.

b) To pay the Entity the following:

Fixed fee equal to €. 1000,00 + VAT for company general expenses and administrative activities.

Any amendments will be invoiced at the rate in effect at the time of their submission.

The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Study and the costs to cover all the related activities, is €1410,00 + VAT per patient.

These amounts include the costs of any examinations and or procedures explicitly provided for in the Protocol.

SERVICE	PAYMENT
Visita	Visit amount (EUR)* <i>The calculation of compensation is based on a rate of 120,00€ /hour.</i>
Baseline	345 € (2,875 h)
Week 0	187,50 € (1,563 h)
Week 24	127,50 € (1,063 h)
Week 52	337,50 € (2,813 h)
Week 76	97,50 € (0,813 h)
Week 104	315 € (2,625 h)
Total for each patient	1410 € (11,75 hs)

All costs relating to the Ethics Committee are payed by the Sponsor.

All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service (for example, there are no additional services, the instrumental and laboratory tests are routine for the patients in the Study, or the instrumental tests are done for the patients in the Study according to clinical practice.

Payment for unscheduled visits is not expected for CLADFIT-MS observational study.

The Entity will not receive any remuneration for patients who cannot be assessed due to failure to observe the Protocol, violation of the rules of Good Clinical Practice or failure to comply with the laws applicable to observational Studies.

The amounts per visit / patient of this article will be paid to the Entity according to regular invoice issued by the Entity, on the basis of the statement presented by the Sponsor to be sent to the following addresses:

Banca Nazionale del Lavoro Catania- C.so Sicilia n.30- 95131 Catania

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione "Garibaldi"

Piazza S. Maria di Gesù n. 5- 95124- Catania

C.F. /P.IVA: 04721270876

IBAN: IT60C010051690000000218900

SWIFT: BNLIITRRCTX

Responsible for billing: Francesca Noto Settore Economico Finanziario

e-mail: f.noto@ao-garibaldi.ct.it ; Tel. 095-7594871

In accordance with the 2018 Budget Act (paragraph 909) requiring mandatory e-invoicing for sales of goods and services among private individuals, the Entity shall issue invoices in XML (Extensible Markup Language) format. Invoices are to be sent through the interchange system (SDI).

The Sponsor shall provide the data necessary for the issue of the e-invoice:

COMPANY NAME Merck Serono S.p.A.

RECIPIENT CODE/CERTIFIED EMAIL: IT.invoices@merckgroup.com (courtesy copy of the invoice, to be sent only in case of need and only by email as current electronic invoicing legislation)

Tax ID 00399800580

VAT no. 00880701008

SDI: J3CTR2W

The payments made for the Entity's services (i) represent the fair market value for those services, as they reflect the tariff scale applied by the Entity, (ii) were negotiated under normal market conditions, and (iii) were not agreed on the basis of the volume or value of prescriptions or in reference to those prescriptions or other financial activities between the Parties. Neither the Entity nor the Principal Investigator shall request any compensation or reimbursement from any other party in return for the activities performed or costs incurred by including the Patients in the Study, which the Sponsor is obligated to pay for.

The Sponsor will pay the amount due under the terms of this article on the basis of a valid statement of account/supporting document agreed between the Parties.

The above amount will be paid at the intervals half yearly based, on the basis of the number of patients enrolled during the period, the treatments carried out according to the Protocol,

and in the presence of the duly completed CRF/eCRF duly compiled and validated by the Sponsor based on the activities carried out.

The invoice must be issued every six months on the basis of the number of patients involved in the relative period, of the treatments carried out by them according to the Protocol and in the presence of the relative CRF / eCRF duly completed and considered valid by the Sponsor. The Sponsor will pay the invoice issued by the Company within 60 days of the end of the month from the invoice date, by bank transfer to the following references: bank account in the name of ARNAS Garibaldi: Banca Nazionale del Lavoro - IT60C 01005 16900 000000218900, specifying the reason of the payment.

c) The Sponsor hereby grants on free loan to the Entity, who accepts pursuant to Articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the equipment(s) further described below, together with the relevant materials (the "Equipment") Smartwatch FITBIT VERSA 3 wearable device, value of 270€ each, provided for each recruited patient. By law, the ownership of the Equipment shall not be transferred to the Entity.

The loan will start from the date of delivery of the Equipment(s) and will terminate on completion of the Study, when the Equipment(s) will be returned to the Sponsor at no additional cost to the Entity.

The Entity shall keep and store the Equipment(s) with reasonable diligence and necessary care and will not use it/them for any purpose other than the one indicated above. The Equipment(s) will be used by the personnel of the Entity and/or by the patients solely for the purposes of the Study, in accordance with the Protocol.

The Sponsor is responsible for transporting the Equipment(s) and will supply, at its own care and expense, the technical assistance necessary for its operation, together with any consumables needed for its use, at no additional cost to the Entity. The Sponsor declares under its own responsibility that the introduction of the tool does not bind the Entity to the purchase of exclusive consumables.

The Parties also agree that any other Equipments that may be considered necessary during the course of the Study will be granted on free loan, if the terms and conditions are met, in accordance with the provisions of this Agreement; in this case the Entity and the Sponsor shall make a specific agreement with regard to the loan, or an addendum/amendment to this Agreement, if the need for additional Instruments emerges after this Agreement has been made.

In accordance with the technical manual for the Equipment the Sponsor shall, at its own care and expense and in collaboration with the Principal Investigator, carry out all the technical works necessary for the proper functioning of the Equipment, such as quality checks. In the case of malfunctioning or faults in the Equipment, which are promptly reported by the Investigator, the Sponsor shall, either directly or using specialised personnel, carry out the corrective maintenance, repairs or substitute the damaged equipment with an identical Equipment.

The Entity cannot sell the instrument to third parties, either free of charge or for consideration, and not even temporarily.

The Sponsor may demand the immediate return of the Equipment(s) if it/they is/are used improperly or in a way that differs from the provisions of this Agreement.

The Entity constituted custodian of the Equipment, assumes from now on the responsibility for any damage that could derive to persons or things owned by itself or to third parties, which derives from an improper or incorrect use of the Equipment or consequent care or gross negligence, therefore undertaking to keep the Sponsor released unharmed in this regard. Any damage resulting from a manufacturing defect is covered by the manufacturer's warranty and/or the Sponsor's insurance coverage policy. However, it is understood that only duly documented direct damages will be indemnified.

In the event of stolen or loss of the instrument, the Entity will, within 2 (two) working days from the event, submit a formal report to the competent authority with communication of the incident to the Sponsor within the same term. In all other cases of damage or destruction, the Entity must notify the Sponsor within 5 (five) working days of the event. Any fraudulent or otherwise unauthorized use must be reported immediately.

In the case of irreparable damage or theft of the Equipment(s) the Sponsor shall arrange to replace it/them at no additional cost to the Entity unless the incident was caused by fraud by the Entity.

At the end of the Study, or in advance if the conditions are met, the Sponsor will request the return of the instrument and equipment after notifying the Investigator with 15 (fifteen) days notice by registered letter with return receipt. The Entity undertakes to return the Equipment the instrument in the same condition in which it was at the time of delivery, except for normal deterioration due to use or its perishing due to unforeseeable circumstances or force majeure, expense not attributable to the Entity as long as the event is notified as provided above.

The Equipment(s) will be accompanied by a declaration of conformity with the European regulations and directives. Appropriate documents confirming delivery will be prepared at the time of delivery of the material supplied on loan by the Sponsor to the Entity.

The Equipment(s) will be used by Entity staff and / or patients and for the exclusive purposes of the Study covered by this Agreement, in accordance with the provisions of the Protocol. The Company undertakes to keep and preserve the Equipment(s) in an appropriate manner and with the necessary care, not to assign it / them to a use other than that envisaged above, not to give up even temporarily the use of the Equipment(s) to third parties, neither free of charge nor for consideration, and to return the Instrument (s) to the Sponsor in the state in which it was / were delivered to him / her, except for normal deterioration due to use.

With regard to Equipments that may be handled or managed directly by the patient/ legal representatives the Sponsor acknowledges that the Entity declines all liability for any tampering, damage or theft of the Equipments caused by the patients/ legal representatives. In the event of faults and/or loss of the equipment by the person taking part in the Study, the Sponsor shall replace the equipment at its own expense; the Entity is responsible for delivering the equipment to the recipient, and for registering and delivering the instructions from the Sponsor and for collecting the equipment if the patient exits the Study for any

reason; the Entity is also responsible for promptly informing the Sponsor if the equipment is not returned by the patient who is participating to the Study.

Authorisation for the free loan of the Equipment(s) has been granted by the Entity in accordance with its own internal procedures. If required by the Entity's regulations, the introduction of the Equipment will be subject to the execution of a specific deliberative act that will be issued at the same time as the resolution relating to the Study or included in that. The Sponsor will provide, at no charge to the Entity, for the transport, installation and collection of the Equipment and will provide the Entity with the consumables necessary for the operation of the Equipment free of charge. The Sponsor declares under its own responsibility that the introduction of the Equipment does not bind the Entity to the purchase of exclusive consumables.

The Entity and the Principal Investigator shall comply with the directions, indications, instructions and recommendations given by the Ethics Committee and by the Competent Authority. The Principal Investigator shall provide information to the Sponsor and to the Ethics Committee in relation to the progress of the Study and shall promptly inform the Sponsor of any deviation from the protocol and/or any serious adverse events, subject to any other obligations to report to the Ethics Committee in accordance with current regulations, plus any other clinical information that is relevant to the study and indicated in the Protocol (e.g: pregnancy) that is directly or indirectly related to the execution of the Study, in accordance with the provisions of the Protocol, the rules of Good Clinical Practice and the laws applicable to pharmacovigilance and observational Studies.

The Entity and the Sponsor will keep the Study documentation (the "Study Master File") for the period of time specified in the applicable laws. The Entity agrees, as of the date of this Agreement, to keep the documentation for a period of seven years (or for a longer period if required by other applicable laws or by a financial agreement between Entity and the Sponsor). The Entity is obligated to inform the Sponsor of the expiry of the mandatory conservation period by email at archive@merckgroup.com. At the request of the Sponsor, after expiry of the mandatory conservation period, the Parties may agree the terms of a further conservation period.

The Entity and the Sponsor, each within their own sphere of responsibility, shall also use forms of digitalisation (or dematerialisation) to conserve the Study documentation. Regardless of whether or not the archived Study documentation contains personal data (of a special nature or otherwise), according to the definitions in Regulation (EU) No. 679/2016, the Entity and the Sponsor shall take all the physical and technical measures referred to in Article 32 of said Regulation (EU) No. 679/2016 and shall carry out any security checks as required by ISO 27001 as amended to protect the data, information and documents (both printed and digital). The archiving system shall guarantee not only the integrity of the data, information and printed/digital documents but also their future legibility throughout the mandatory conservation period. To fulfil such obligation both the Sponsor and the Entity may rely on external service providers to manage the archiving obligation.

Art. 6 - Data protection

6.1 In executing the contractual activities the Parties shall treat all the personal data they receive for any reason in relation to the clinical Study in accordance with the objectives of the foregoing articles and in conformity with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April 2016, and with the related provisions of law and orders of national administrations, including any subsequent amendments (collectively the "Data Protection Laws").

6.2 The Entity and Sponsor are independent data controllers for the purposes of article 4 paragraph 17 of the GDPR.

6.3 For the purposes of the Study, personal data relating to the following categories of data subject will be processed: persons taking part in the Study; persons operating on the Parties' behalf. Such data subjects will be appropriately informed of the processing of their data. For the purposes of the Study, the following types of personal data will be processed: the data referred to in article 4 paragraph 1 of the GDPR; data classified as "sensitive" – and in particular, data relating to health, sexual preferences and genetic data – referred to in Article 9 GDPR. Such data shall be processed in accordance with the principles of legality, fairness, transparency, adequacy, relevance and necessity as contained in Article 5 paragraph 1 of the GDPR.

6.4 The Sponsor may send the data to other affiliates of the Sponsor's group and to third parties operating on its behalf, including those abroad, in countries outside of the EU that do not offer the same level of data protection as is guaranteed in Europe. In such a case Sponsor is responsible for taking all the measures necessary to guarantee an adequate level of data protection.

6.5 The Parties warrant that the persons authorised by them to process personal data for the purposes of the Study will comply with the principles in place to safeguard data protection and the right to confidentiality and that any persons having access to the personal data will be obligated to process the data in accordance with the instructions given, in accordance with this article, by the data controller.

6.6 The Principal Investigator has been identified by the Entity as a person authorised for the data processing for the purposes of Article 29 GDPR and as a designated party for the purposes of Article 2 of the Code.

6.7 The Principal Investigator shall provide clear, complete information to all patients before the Study starts (also before the preliminary phases or screening) to all patients, regarding the nature, purpose, results, consequences, risks and methods of the processing of personal data; in particular, all patients must be informed that the national and international authorities and the Ethics Committee may, in connection with the monitoring, checking and control of the Study, have access to the related documentation and also to the original healthcare records of the patient, and that the data may also be accessed by the monitors and auditors in connection with their respective duties.

6.8 Before enrolling the patient, the Responsible of the Study the Principal Investigator must acquire from the patient duly informed the consent document as well as to participate in the Study, also to the processing of data. The Company is responsible for the conservation of this document.

6.9 If either Party discovers a data protection breach, the other Party shall be informed within 48 hours from the breach having been verified, without affecting the Party's independent assessment of the existence of the conditions and fulfilment of the obligations contained in Articles 33 and 34 GDPR.

Art. 7 - Secrecy and dissemination of data

7.1 By signing this Agreement, the Entity undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and Study materials provided by the Sponsor and/or developed during the course of the Study and in pursuit of its objectives, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code (legislative decree 30/2005 as amended by legislative decree 63/2018 enacting Directive EU 2016/943), and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to their own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

The Sponsor also represents and warrants as follows:

(i) the Commercial Secrets of the Sponsor have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Sponsor– any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) Therefore, the Sponsor shall indemnify the Entity in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

In turn, by signing this Agreement, the Sponsor undertakes to treat as private and confidential all the technical and commercial information contained in the documentation and Study materials provided by the Entity, which may be classified as "Commercial Secrets" within the meaning of articles 98 and 99 of the Industrial Property Code, and shall take all the contractual, technological or physical measures necessary to protect such information, also with regard to its own employees, contractors, subcontractors, successors or assigns.

The Entity also represents and warrants as follows:

(i) the Commercial Secrets of the Entity have been acquired, used and disclosed legally and there are not – as far as is known to the Entity – any legal actions, disputes, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership of such secrets.

(ii) Therefore, the Entity shall indemnify the Sponsor in respect of any legal actions, complaints, claims for compensation or indemnity, whether judicial or extrajudicial, brought by any third party claiming ownership to such secrets.

7.2 Notwithstanding the foregoing, the disclosure of information is authorized:

- to the members of the Ethics Committee;
- to the Regulatory Authorities;

- if the information must be made public pursuant to a mandatory regulatory provision or by order of a public authority, as long as the Entity promptly notifies the Sponsor.

The Parties agree to ensure the widest dissemination of results in a coherent and responsible way.

7.3 The Sponsor will publish the results of the Study even if the results are negative.

7.4 The Sponsor is liable for preparing the final clinical report and for sending a summary of the results of the Study to the Principal Investigator and Ethics Committee by the legal deadline.

7.5 All data deriving from the execution of the Study and in pursuit of its objectives, treated in accordance with art. 6, and the results thereof, are the exclusive property of the Sponsor.

7.6 The Parties acknowledge that each will remain the owners of the industrial and intellectual property rights to their background knowledge and to the knowledge developed or obtained during the Study, regardless and independently of the conduct of the Study and its objectives.

7.7 The Parties are obliged to adequately communicate the results of the Study to participating patients and patient representatives.

7.8 Under the terms of the applicable regulations, the Sponsor shall have the right to publish the results of the Observational Study first.

7.9 Pursuant to Article 5(2) (c) of M.D. of 8 February 2013, the Principal Investigator has the right to disseminate and publish, without limitation, the results of the Study obtained from the Entity, in accordance with the current laws on the confidentiality of sensitive data, data protection and intellectual property, and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.

7.10 The legitimate interest of the Institution and the Investigator to publish the Study Data generated in scientific form is taken into account as follows: after publication by the Sponsor or with the prior consent of the Sponsor, but no later than eighteen (18) months after the completion of the Study, the Institution shall also have the right to have presentations or publications published on the results of the Study. In the case of a multi-center Study, the Institution shall coordinate publication activities, provided that publications by individual centers are only permitted after a comprehensive study publication or with the prior consent of Company.

In the event the Institution wishes to publish in compliance with generally accepted standards for scientific publications, in particular the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), it shall send the draft of a planned publication (including presentations and all other forms of announcement) to Company at the following e-mail address

medicalcommunication@merckgroup.com

To ensure the correctness of the collection and accuracy of the data the Principal Investigator will send the Sponsor a copy of the document to be presented or published, at least 60 days before it is presented or published. The Sponsor shall have 60 days from receipt of the manuscript within which to suggest amendments to the Principal Investigator.

If issues arise in relation to the scientific integrity of the document and/or issues regarding regulatory aspects, patents or the protection of intellectual property, the Sponsor will review the document together with the Principal Investigator. The Principal Investigator shall agree to carry out the amendments suggested by the Sponsor, or to take into account the Sponsor's suggestions in the publication or presentation, but only if necessary to protect the confidentiality of the personal data and information and to protect intellectual property, provided that the amendments do not conflict with the reliability of the data, or the rights, safety and well-being of the patients.

7.11 The Sponsor acknowledges that they do not have the right to request the deletion of the information contained in the document and may not modify its contents, except where such requests and amendments are necessary for the purposes of scientific validity, data confidentiality, data protection and the protection of intellectual property.

7.12 If a publication containing the results of a multi-centre Study, published by the Sponsor or by the third party designated by the Sponsor is not completed within 12 months from the end of the multi-centre Study, the Investigator may publish the results obtained at the Entity, in accordance with the contents of this Article.

Art. 8 - Insurance cover

The Parties confirm that, due to the observations nature of the study, as per Determina AIFA dated 20/03/2008, no specific insurance policy is required to cover the responsibilities of Institution and medical staff.

Art.9 Effective date of the contract

This Agreement shall take effect from the date of the last signature ("Effective Date") and shall remain in force until conclusion of the Study at the Entity, as provided for in the Protocol, subject to any amendments agreed by the Parties.

The end date of the Study is indicatively expected by October 2025.

Art. 10 - Duration, termination and cancellation

10.1 The Entity may terminate this Agreement in writing with notice of 30 days, sent to the Sponsor by registered post or certified email, in the following cases:

- insolvency of the Sponsor, proposal of composition arrangements, also extrajudicially, with the creditors of the Sponsor or the commencement of enforcement action against the Sponsor.
- the sale of all or part of the assets of the Sponsor to the creditors or the agreement of a moratorium with creditors.

The notice will take effect from the time when the Sponsor receives the above communication.

10.2 The Sponsor reserves the right to terminate the Study and this Agreement prematurely at any time with immediate effect. This shall be done by giving written notice to the Institution sending a 30-day notice in writing by registered post or certified email. The notice will take effect from the time when the Entity receives such communication. The Company reserves the right to terminate this Agreement prematurely if the site won't recruit any patients in 6 (six) months since site activation.

The termination by the Sponsor will not affect the obligations assumed and costs paid by the Entity on the date of notification of termination. In particular, the Sponsor will pay the Entity all the documented, non-revocable expenses it has incurred in order to ensure the correct, efficient execution of the Study and all the payments accruing up until that time.

In the case of early termination, the Sponsor may, as the original owner, receive all the complete and partial data and results obtained by the Entity during the Study and also thereafter, if deriving from or related to the Study.

10.3 Either Party to this Agreement may interrupt the Study at any time with immediate effect, in accordance with the provisions of Article 2 paragraph 5, if it has a valid, documentable reason to consider that its continuation could pose an unacceptable risk to patients' health and safety. If the Study is interrupted, the Sponsor will pay the Entity the expenses and payments accrued and documented up until that time.

10.4 It is also agreed that the early termination of this Agreement shall not give either Party any right to claim from the other Party any compensation or requests for payment other than those already agreed.

10.5 This Agreement shall cease to have effect automatically pursuant to Article 1454 of the Italian Civil Code in the event that either Party has not fulfilled one of its principal obligations as provided for herein, within 30 days from a written notice to perform sent by the other Party.

The provisions of Article 1218 et seq. of the Italian Civil Code shall apply in any event.

10.6 If this Agreement is terminated for reasons not due to breach of contract by the Entity, the Entity shall have the right to reimbursement of the expenses incurred in relation to the Study prior to receipt of the notice of termination, and to payment for the services in proportion to the activities completed up until the time of termination. The Entity shall repay the Sponsor any amounts already paid in relation to activities that were not completed.

10.7 In all cases of interruption or termination of this Agreement, full precautions will be taken to protect the patients already involved, in accordance with the Protocol approved by the Ethics Committee, and continuity of treatment shall be guaranteed if considered clinically necessary.

Art. 11 - Fiscal obligations

11.1 This contract is subject to registration only in case of use. The stamp duty is charged to the Sponsor.

11.2 This Agreement is drawn up in n. 3 originals, one of which with a revenue stamp.

11.3 Under Article 7B of Italian Presidential Decree 633/1972 as amended, the contractual services are subject to VAT, as they are rendered to a taxable person based in Italy.

Art. 12 – Governing law and forum

12.1 This Agreement is governed by the laws of Italy.

12.2 The court of Catania shall have sole jurisdiction in respect of any disputes that may arise in relation to the interpretation, application and execution of this Agreement, subject to the Parties' undertaking to attempt an extrajudicial conciliation before referring the matter to the court.

12.3 This agreement was written in English and in Italian languages. In case of conflict between English version and Italian version, Italian version will prevail.

Art. 13- Amendments

13.1 This Agreement and its annexes/addendums together with the Protocol, which form an integral part hereof, constitute the entire agreement between the Parties.

13.2 This Agreement may only be amended/supplemented with the written consent of both Parties. Any amendments will be contained in an addendum to this Agreement and will take effect from the date of signature, unless agreed otherwise by the Parties.

13.3 The Parties confirm that every part of this Agreement has been accepted and therefore the provisions of Article 1341 and 1342 of the Italian Civil Code will not apply.

Art. 14 - Anti-corruption provisions

14.1 The Entity and the Sponsor will comply with the anticorruption laws applicable in Italy.

14.2 The Sponsor confirms that it has taken supervisory and control measures to ensure compliance with, and implementation of, the provisions of Italian legislative decree no. 231 of 8 June 2001 and, where applicable and not conflicting with laws in Italy, that it covers the principles of the US Foreign Corrupt Practices Act and its amendments. The Entity and its clinical and administrative facilities undertake to collaborate in good faith in accordance with the provisions of Italian law as mentioned above, and will collaborate with the Sponsor's personnel and management to facilitate full, accurate implementation of the resulting obligations and the implementation of the operational procedures developed by the Sponsor for that purpose.

14.3 For the purposes of Law 190 of 6 November 2012 ("Anticorruption Act") as amended, the Entity confirms that it has adopted the Three-Year Anti-corruption Plan. The Sponsor declares that it has adopted its own code of ethics which can be viewed at the webpage [https://www.merckgroup.com/it-it/Codice di Condotta Merck Serono Spa.pdf](https://www.merckgroup.com/it-it/Codice_di_Condotta_Merck_Serono_Spa.pdf)

14.4 The Entity and the Sponsor shall immediately inform each other of any violation of this article by the other Party, of which they become aware, and will provide full information and documents, for all the appropriate investigations.

14.5 The Sponsor may disclose the terms of this Agreement or any amendments to this Agreement for any legitimate purpose, within the limits of the data protection laws.

14.6 The violation of any provisions of this article will constitute serious breach of this Agreement pursuant to Article 1456 of the Italian Civil Code, if the relationship of trust between the Parties is affected.

14.7 The Sponsor and the Entity agree that the provisions of this Agreement do not constitute and cannot constitute an incentive or consideration for any intention - past, present or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay, reimburse, authorize, approve or provide any product or service sold or returned by the Sponsor. The Entity acknowledges that any support and / or payment by the Sponsor is and will remain independent of any decision of the Entity relating to the choice of medicines by the doctors and / or pharmacists who work for and in the Entity.

14.8 The Parties agree that they will neither pay nor promise to pay and / or authorize payment, directly or indirectly, of any amount, nor will they give or promise to give or authorize the donation of valuables, to any public officer, doctor or person. associated with a health organization, in order to obtain or maintain a commercial activity or to ensure an improper advantage for the Sponsor. The Entity declares and guarantees that it will comply with the applicable Italian legislation on anti-corruption.

Art. 15 - Transfer of rights, assignment of contract and subcontracting

15.1 This Agreement is fiduciary in nature and therefore the Parties may not assign or transfer or subcontract this Agreement to any third party without the prior consent of the other Party.

Each Party will allow the other Party to assign and/or transfer all or part of the rights and obligations received directly or indirectly from the signing of this Agreement to a successor or to an affiliated company or to a third party, on condition that the transferee accepts all the terms and conditions herein. Any transfer of rights taking place in the absence of such conditions shall be considered null and void and shall be disregarded.

15.2 In the event of a change of name of the Entity, no amendment to this Agreement shall be necessary. However, the Entity is required to duly inform the Sponsor of its change of name.

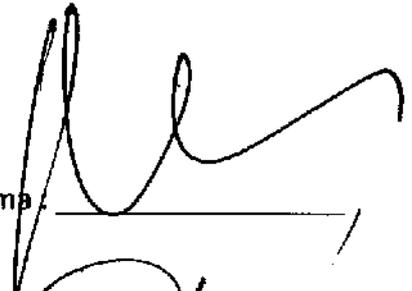
Letto, approvato e sottoscritto.
Read, approved and undersigned.

Li _____

Per l'Azienda/For the Entity
Il Direttore Generale/The General Director
Dott./Dr Fabrizio De Nicola

Data : _____

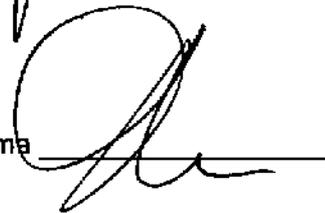
Firma



Lo Sperimentatore/The Principal Investigator
Dott./Dr Davide Maimone

Data : 9/6/2021

Firma



Per il Promotore/For the Sponsor Merck Serono S.p.A.
Il Legale Rappresentante/The Legal Representative
Dott./Dr Andrea Paolillo

Data : 20/05/2021

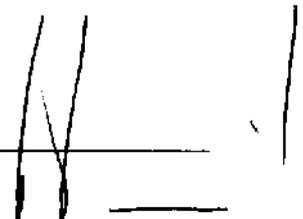
Firma



Per il Promotore/For the Sponsor Merck Serono S.p.A.
Il/The Chief Financial Office
Dott./Dr Federico Fornari Luswergh

Data : 20.05.21

Firma



Schema tipo adottato con D.A. n.01360 del 16/07/2013. Qualunque eventuale modifica/integrazione al presente documento dovrà essere debitamente evidenziata ed i punti da modificare/integrare dovranno essere singolarmente ed espressamente approvati dalle strutture aziendali preposte.

Typical scheme adopted with D.A. n.01360 of 16/07/2013. Any possible modification/integration to this document must be duly highlighted and the points to be modified/integrated must be individually and expressly approved by the responsible company structures.