

36/11

Zmluva o realizácii klinickej štúdie uzatvorená podľa ustanovenia § 269 ods. 2 zákona č. 513/1991 Zb. Obchodného zákonníka v platnom znení medzi AB Science so sídlom: 3, Avenue George V Paris 750 08 France IČ: 404 384 79941 DIČ: FR 404 384 79941 zastúpená: Alain Moussy, CEO (ďalej len "sponzor") Bankové spojenie: Neuflize OBC (ABN AMRO) BIC: NSMEFRPPXXX IBAN: a MUDr. František Cimmermann (ďalej len „Hlavný skúšajúci“) a Fakultná nemocnica Trenčín Legionárska 28 911 71 Trenčín Slovenská Republika IČO: 00610470 DIČ: 2021254631 IČ DPH: SK2021254631 Bankové spojenie: Štátna pokladnica Bratislava číslo účtu: : IBAN: : BIC: SUBASKBX Variabilný symbol: číslo faktúry zastúpená: MUDr. Rudolf Lintner (ďalej len "zdravotnícke zariadenie") uzatvárajú túto zmluvu o realizácii klinickej štúdie. I. Predmet a účel zmluvy Predmetom zmluvy je klinické hodnotenie humánneho liečivého prípravku masitinib v rámci klinickej štúdie s názvom: „<i>Prospektívni, multicentrická, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdie</i> 3. fáze dvoch paralelných skupín, porovnávajúcej účinnosť	Contract on the Performance of the Clinical Study concluded pursuant to Section 269 (2) of the Act No. 513/1991 Coll., Commercial Code, as amended between AB Science Address: 3, Avenue George V Paris 750 08 France Id. No: 404 384 79941 VAT No: FR 404 384 79941 Represented by: Alain Moussy, CEO (Hereinafter the "Sponsor") Bank: Neuflize OBC (ABN AMRO) BIC: NSMEFRPPXXX IBAN: and František Cimmermann, M.D. (Hereinafter the "Principal Investigator") and University Hospital Trenčín Legionárska 28 911 71 Trenčín Slovak Republic ID No.: 00610470 Tax ID No.: 2021254631 IČ DPH: SK2021254631 Bank: Štátna pokladnica Bratislava Account No.: IBAN: : BIC: SUBASKBX Variable symbol: Invoice No. Represented by: Rudolf Lintner, M.D. (Hereinafter the "Medical Institution") conclude this contract on the performance of the clinical study. I. Subject Matter and Aim of the Contract The subject matter of the contract is clinical trial of human medicinal product "masitinib" within the clinical study titled: „<i>A prospective, multicenter, randomized, open-label, active controlled, two-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and</i>
---	---

a bezpečnosť masitinibu v dávke 7,5 mg/kg /den s dakarbazinom v liečbe pacientů s neoperovateľným alebo metastatickým melanómom ve III. alebo IV. štádiu, nesoucím mutaci v juxta membránové doméne c-kit. " Kód protokolu: AB08026 Sponzorom štúdie je obchodná spoločnosť AB Science.

Protokol je podkladom tejto zmluvy a nesmie byť menený alebo dopĺňovaný bez vzájomnej dohody zmluvných strán a schválenia dodatku sponzorom a ďalšími subjektmi, ktoré vymedzujú právne predpisy.

Účelom zmluvy je stanoviť podmienky na vykonanie štúdie a vymedziť práva a povinnosti zmluvných strán na priebeh a spracovanie štúdie.

II.

Vyžiadanie povolenia a súhlasu na začatie štúdie

Štúdia bude vykonaná na základe povolenia Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26 (ďalej len „Štátny ústav pre kontrolu liečiv“) zo dňa 10.9.2010, etickej komisie zdravotníckeho zariadenia zo dňa 20.10.2010 a multicentrickej etickej komisie zo dňa 8.9.2010. Tieto povolenia tvoria prílohu č. 1, č. 2 a č. 3 tejto zmluvy. Za komunikáciu s týmito úradmi je zodpovedný sponzor.

III.

Miesto a čas realizácie štúdie

1. Štúdia bude uskutočnená na Onkologickom oddelení, pod vedením MUDr. Františka Cimmermana. Spoluskúšajúcim bude MUDr. Alžbeta Kohúteková.
2. Štúdia bude uskutočnená v predpokladanom čase od októbra 2010 do októbra 2012.
3. Do štúdie budú počas náboru pacientov zaradené 3 subjekty hodnotenia.

IV.

Základné podmienky pre spracovanie štúdie

1. Hlavný skúšajúci uskutoční štúdiu pri dodržaní platných právnych predpisov SR, a to predovšetkým zákona č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, o zmene zákona č.

safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to dacarbazine in the treatment of patients with non-resectable or metastatic stage 3 or stage 4 melanoma carrying a mutation in the juxtamembrane domain of c-kit " Code of the protocol: AB08026 . Study Sponsor: AB Science.

The protocol provides the basis of this contract and may not be changed or amended except by mutual agreement of the parties and approval of the Amendment by the Sponsor and other authorities defined by the law.

This contract aims to set the conditions for the performance of the study and to determine rights and obligations of the parties for course and process of the study.

II.

Requesting the Permit and Approval for the Commencement of the Study

The study will be performed on the basis of approvals of the State Institute for Drug Control, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26 (hereinafter the „State Institute for Drug Control“) dated 10.9.2010, Ethics Committee of the Medical Institution 20.10.2010 and Multicentric Ethics Committee issued on 8.9.2010. These approvals are parts of this contract as the Annex No. 1, No. 2 and No. 3. The Sponsor is responsible for communication with these authorities.

III.

Place and Time of Performance of the Study

1. The study will be performed at the Oncology department, under supervision of František Cimmermann, M.D. Alžbeta Kohúteková, M.D. will be the Co-Investigator.
2. The study will be performed in anticipated time from October 2010 to October 2012.
3. During the period of the enrolment of patients, 3 trial subjects will be enrolled in the trial study

IV.

Primary Conditions for Carrying Out the Study

1. The Principal Investigator will perform the study while observing the current legal regulations of the Slovak Republic, in particular the Act No. 140/1998 Coll. on Pharmaceuticals and Medical

455/1991 Zb. o živnostenskom podnikaní (živnostenský zákon) v znení neskorších predpisov a o zmene a doplnení zákona Národnej rady Slovenskej republiky č. 220/1996 Z.z. o reklame v platnom znení (ďalej len „zákon č. 140/1998 Z. z.“), zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v platnom znení (ďalej len „zákon č. 576/2004 Z. z.“), vyhlášky Ministerstva zdravotníctva SR č. 239/2004 Z. z. o požiadavkách na klinické skúšanie a správnu klinickú prax v platnom znení, a v zhode so základnými podmienkami a zásadami stanovenými: a) povolením vydaným na uskutočnenie štúdie Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv a ďalšími inštitúciami uvedenými v čl. II zmluvy, b) protokolom štúdie AB08026. Jeho prípadné zmeny možno urobiť len so súhlasom všetkých zmluvných strán, príslušných štátnych orgánov a etických komisií a musí byť vyhotovené písomne, tak, ako je uvedené vyššie v tejto zmluve. 2. Štúdia bude ďalej uskutočnená v zhode so správnou klinickou praxou (CPMP/ICH/135/95) a podmienkami vychádzajúcimi z Helsinskej deklarácie. 3. Dokumenty uvedené v ods. 1 písm. b) tohto článku sú dôverné a informácie o ich obsahu môžu byť poskytnuté len zamestnancom zdravotníckeho zariadenia, ktorí boli poverení či menovaní podľa čl. III ods. 1 tejto zmluvy, inštitúciám, ktoré sú uvedené v čl. II tejto zmluvy a orgánom a inštitúciám, ktoré sú uvedené v čl. VI ods. 3 tejto zmluvy.	Devices, amending the Act No. 455/1991 Coll. on Small Trade Businesses (Small Business Act), as amended, and amending the Act of the National Council of the Slovak Republic No. 220/1996 Coll. on Advertising, as amended (hereinafter the "Act No. 140/1998 Coll."), the Act No. 576/2004 Coll. on Health Care, Health-Care Related Services, amending certain acts, as amended (hereinafter the "Act No. 576/2004 Coll."), the Decree of the Ministry of Health of the Slovak Republic No. 239/2004 Coll. on requirements for clinical investigation and good clinical practice, as amended, and according to the primary conditions and principles as stated in: a) approval issued for the performance of the study by the State Institute for Drug Control and other institutions as stated in Article No. II of this contract; b) the study protocol AB08026. Changes, if any, of the protocol can only be made with agreement of all contracting parties, relevant state authorities and ethics committees, and shall be made in writing, as mentioned above in this contract. 2. Furthermore, the study will be performed according to the Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) and according to the terms of the Helsinki Declaration. 3. Documents stated in par. 1b) of this Article are confidential and can only be disclosed to the employees of the Medical Institution who were authorized or appointed according to Article III par. 1 of this contract, to the institutions stated in Article II of this contract and to the authorities and institutions stated in Article VI par. 3 hereof.
V. Výber subjektov hodnotenia pre štúdiu a vyžiadanie ich súhlasu 1. Do štúdie budú počas naboru pacientov zaradené najmenej 3 subjekty hodnotenia. 2. Zaradenie subjektov hodnotenia do štúdie bude možné len s ich písomným informovaným súhlasom, (príloha č. 5 tejto zmluvy) a po ich riadnom poučení (písomná informácia - príloha č. 6 tejto zmluvy). Vyžiadanie súhlasu od subjektov hodnotenia musí byť v zhode s etickými princípmi, právnymi predpismi a správnou klinickou praxou. K tomu: a) Sponzor vyhlasuje, že odovzdal hlavnému skúšajúcemu formulár písomného	V. Selection of Trial Subjects for the Study and Requesting Their Consent 1. During the period of the enrolment of patients, at least 3 trial subjects will be enrolled in the trial study. 2. Inclusion of trial subjects in the study can only be made with their written informed consent (Annex No. 5 hereto), and after their proper information (written information – Annex No. 6 hereto). The trial subjects' consent must be requested in accordance with ethical principles, the law and good clinical practice. In this respect: a) Sponsor represents that it submitted to the Principal Investigator the form of written

informovaného súhlasu subjektu hodnotenia so zaradením do štúdie a formulár písomného poučenia (informácie) pre subjekt hodnotenia. b) Hlavný skúšajúci pred zaradením subjektu hodnotenia do štúdie v prípade jeho súhlasu požiada o jeho podpis na oboch dokumentoch uvedených v ods. 2 písm. a). c) Účasť subjektu hodnotenia na štúdii bude zaznamenaná v jeho osobnej zdravotnej dokumentácii a v prípade jeho súhlasu bude informovaný jeho ošetrojúci praktický lekár a v zmysle ustanovenia § 26 ods. 11 zákona č. 576/2004 Z. z. bude o zaradení subjektu hodnotenia do štúdie zdravotníckym zariadením písomne informovaná aj zdravotná poisťovňa subjektu hodnotenia, ktorý je účastníkom verejného zdravotného poistenia. 3. Subjektmi hodnotenia podpísané dokumenty o ich poučení a súhlase zaobstarané podľa ods. 2 musia byť uložené v dokumentácii o štúdii, ktorú vedie hlavný skúšajúci. 4. Pokiaľ hlavný skúšajúci zistí v priebehu štúdie, že subjekt hodnotenia zaradený do klinickej štúdie nevyhovuje jej kritériám, okamžite bude o tom informovať sponzora a po dohode s ním ho z priebehu štúdie vyradí. 5. Hlavný skúšajúci, zdravotnícke zariadenie i sponzor sú povinní v priebehu štúdie i po jej ukončení dbať podľa príslušných právnych predpisov SR na ochranu osobných údajov a informácií o osobných pomeroch subjektov hodnotenia zaradených do štúdie.	informed consent of the trial subject with the enrolment in the study, and the form of written advice (information) for the trial subject; b) Prior to the enrolment of the trial subject in the study, if the subject granted his/her consent, the Principal Investigator shall ask for its signature on both documents specified in par. 2, letter a). c) The trial subject's participation in the study shall be recorded in his/her personal medical documentation, and his/her general practitioner shall be informed if the patient agrees to that and, pursuant to Section 26 (11) of the Act No. 576/2004 Coll., the health insurance company of the trial subject, who is the participant in public health insurance, will also be informed in writing of the enrolment of the trial subject in the trial study. 3. Documents signed by trial subjects on their information and consent obtained in accordance with par. 2 shall be filed with the documentation on the study maintained with the Principal Investigator. 4. If the Principal Investigator finds out during the study that the trial subject enrolled in the clinical study does not comply with the criteria, he/she shall immediately inform the Sponsor in this respect, and shall remove such trial subject from the course of the study upon agreement with the Sponsor. 5. The Principal Investigator, the Medical Institution, as well as the Sponsor shall be obliged in the course of the study, and after the completion of the same, to exert care in accordance with the relevant legal regulations of the SR on the protection of personal data of the trial subjects enrolled in the study.
VI. Sledovanie a kontrola priebehu štúdie 1. Priebeh a realizovanie štúdie budú kontrolované a sledované odbornými útvarmi či poverenými zamestnancami sponzora, ktorým zdravotnícke zariadenie i hlavný skúšajúci umožní prístup ku všetkým informáciám získaným v rámci štúdie i k výsledkom laboratórnych testov, skúšok a iných záznamov o subjektoch hodnotenia zaradených do štúdie.	VI. Monitoring and Inspection of the Course of the Study 1. The course and performance of the study shall be inspected and supervised by expert departments or by authorized employees of the Sponsor to whom the Medical Institution and the Principal Investigator shall grant access to all information obtained in the course of the study and to the results of laboratory tests, examinations and other records on the trial subjects included in the study.

2. Sponzor týmto na sledovanie a kontrolou štúdie splnomocňuje obchodnú spoločnosť: A-Pharma s.r.o. K Ohradě 528/2, 155 00 Praha 5, Česká republika IČ: 61054976 DIČ: CZ61054976 zastúpená: MUDr. Jindřich Lahovský, konateľ telefón: +420 251 081 230 e-mail: lahovsky@a-pharma.cz (ďalej len „CRO“), ktorá bude sledovanie a kontrolu štúdie uskutočňovať prostredníctvom svojich zamestnancov. 3. Priebeh štúdie a jej výsledky môžu byť kontrolované audítormi sponzora. Tým nie je dotknuté právo kontroly poverenými pracovníkmi príslušných štátnych orgánov SR a zahraničných kontrolných úradov. 4. Subjekty hodnotenia musia byť poučené podľa čl. V ods. 2 tejto zmluvy a informované tiež o tom, že údaje získané o nich počas štúdie môžu byť pre účely kontroly použité a predložené taktiež príslušným štátnym orgánom SR. 4. Sponzor môže poveriť kontrolou alebo monitorovaním inú zmluvnú organizáciu alebo zamestnancov iných organizácií než je uvedené v ods. 1 a 2 len s predchádzajúcim písomným súhlasom zdravotníckeho zariadenia a hlavného skúšajúceho.	2. The Sponsor authorizes the following company to monitor and control the study: A-Pharma s.r.o. K Ohradě 528/2, 155 00 Praha 5 Id. No.: 61054976 VAT No.: CZ 61054976 Represented by: Jindřich Lahovský, Executive Phone: +420 251 081 230 E-mail: lahovsky@a-pharma.cz (Hereinafter "CRO"), which will perform the monitoring and control of the study through its employees. 3. The course of the study and its results can be checked by the Sponsor's auditors; this shall be without prejudice to the right for inspection by the authorized persons of the relevant state authorities of the SR and foreign inspection authorities. 4. Subjects of the clinical trial must be informed according to Article V. par. 2 of this contract and that the data which will be obtained about them during the course of the study can also be used and submitted, for the purposes of inspection, to the relevant state institutions of the Slovak Republic. 5. The Sponsor may authorise a contracted organisation or employees of organisations other than as mentioned in par. 1 and 2 to control and monitor the study only after the prior written approval from the Medical Institution and the Principal Investigator.
VII. Ostatné dohody 1. Sponzor poskytne bezplatne zdravotníckemu zariadeniu a hlavnému skúšajúcemu skúšobný liek masitinib AB1010 , ktorý je nevyhnutný na realizáciu štúdie tak, aby mohla byť dodržaná doba trvania štúdie predpokladaná v čl. III tejto zmluvy. 2. Sponzorom poskytnuté liečivo, špecifikácia ktorého je uvedená v protokole o klinickej štúdii [čl. IV ods. 1 písm. b) tejto zmluvy] použije hlavný skúšajúci len na realizáciu klinickej štúdie. Všetok ostatný liek, ktorý nebude použitý v rámci štúdie, vráti hlavný skúšajúci alebo zdravotnícke zariadenie sponzorovi. 3. Zdravotnícke zariadenie a sponzor sa zaväzujú	VII. Other Arrangements 1. The Sponsor will provide the Medical Institution and the Principal Investigator, for free, with study drug masitinib AB1010, which is necessary for performance of the study, so that the term of the study as anticipated in Article III hereof can be adhered to. 2. Medication the specification of which is set in the clinical study protocol (Article IV par. 1.b) hereof) supplied by the Sponsor can only be used by the Principal Investigator for the clinical study performance. Any remaining study drug which is not used in the study shall be returned by the Principal Investigator or the Medical Institution to the Sponsor. 3. Medical Institution and the Sponsor shall

uschovať všetku dokumentáciu uloženú v riešiteľskom zväzku i dokumentáciu, ktorá sa vzťahuje k subjektom hodnotenia najmenej 15 rokov od dátumu ukončenia štúdie, pokiaľ právne predpisy nestanovia dlhšiu dobu.

4. Sponzor sa zaväzuje poskytnúť hlavnému skúšajúcemu úplnú odbornú informáciu o skúšobnom lieku.
5. Zdravotníckym zariadením určený farmaceutický asistent bude zodpovedný za príjem, výdaj a uskladnenie študijného lieku.
6. Rádiologické vyšetrenia (CT) budú u subjektov hodnotenia vykonávané podľa protokolu a snímky budú hodnotené podľa RECIST kritérií jedným rádiológom.

VIII.

Nežiadúce príhody v priebehu štúdie

1. Hlavný skúšajúci je povinný bezodkladne oznámiť sponzorovi akúkoľvek nežiadúcu príhodu, rovnako i nežiadúci účinok, ku ktorému dôjde v priebehu klinického hodnotenia liečivého prípravku v súlade a podľa inštrukcií daných študijným protokolom. Sponzor sa zaväzuje toto oznámiť Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv a etickej komisii zdravotníckeho zariadenia, ktorá je zároveň i komisiou multicentrickou, ak toto stanovujú právne predpisy, a postupovať ďalej v súlade s právnymi predpismi.

IX.

Náhrada za poškodenie zdravia subjektov hodnotenia

1. Sponzor odškodní zdravotnícke zariadenie za dôvodné a nevyhnutné liečebné náklady, vzniknuté v súvislosti s nežiaducimi príhodami, priamo spojené s výskumnými procedúrami alebo študijným liekom, podávaným či používaným v súlade s protokolom, ktoré nie je možné pripísať zanedbaniu či zlému správaniu ktoréhokoľvek zamestnanca zariadenia. Termín „nežiaduca reakcia“ neznamená prirodzenú progresiu akéhokoľvek pôvodného alebo predtým existujúceho stavu, ani žiadnu reakciu, ktorá by mohla nastať pri štandardnej liečbe
2. Sponzor sa svojej povinnosti na náhradu škody podľa ods. 1 zbavuje, ak preukáže, že ujma na zdraví subjektu hodnotenia (vrátane smrti) bola spôsobená úmyselným konaním či hrubým

undertake to retain all the study documentation kept the investigation file, as well as the documentation related to the trial subjects for a period of at least 15 years from the date of the study completion, unless the law provides for a longer period.

4. The Sponsor undertakes to provide to the Principal Investigator the comprehensive expert information on the study medication.
5. The pharmaceutical assistant appointed by the Medical Institution shall be responsible for the receipt, issue and storage of the study drug.
6. Radiological examinations (CT) in clinical trial subjects will be performed according to protocol and scans will be evaluated according to RECIST criteria by one radiologist.

VIII.

Undesirable Events in Course of the Study

1. The Principal Investigator is obliged to inform the Sponsor without undue delay of any undesirable event as well as any undesirable reactions which will appear in the course of the clinical trial of the medicinal product, in accordance with and according to the instructions given by the clinical trial protocol. The Sponsor undertakes to report it to the State Institute for Drug Control and to the Ethics Committee of the Medical Institution, which is also the Multicentric Ethics Committee, if required by the law, and take other steps in accordance with the law.

IX.

Compensation for Health Damage of Subjects of Clinical Trial

1. The Sponsor shall reimburse the Institution for reasonable and necessary medical expenses incurred in connection with adverse reactions arising directly from research procedures or Study Drug following the administration or use of it in accordance with the Protocol, which are not attributable to the negligence or misconduct of any employee of the Institution. The term "adverse reactions" does not mean the natural progression of any underlying or pre-existing condition. None any reaction that occurs with standard treatment
2. The Sponsor is released from its duty to compensate the damage according to the par. 1 if it is proved that the damage to health (including death) of a trial subject was caused by

zanedbaním zdravotníckeho zariadenia alebo hlavným skúšajúcim alebo nebola spôsobená nežiaducou reakciou

3. Sponzor vyhlasuje, že v súlade s príslušnými ustanoveniami zákona č. 140/1998 Z. z. zaistil na celý čas realizácie klinického hodnotenia zmluvné poistenie zodpovednosti za škodu pre zdravotnícke zariadenie a sponzora, prostredníctvom ktorého je zaistené i odškodnenie v prípade smrti subjektov hodnotenia alebo v prípade škody vzniknutej na zdraví subjektom hodnotenia v dôsledku vykonania klinického hodnotenia. Sponzor zodpovedá za akúkoľvek škodu, ktorá vznikne porušením tejto povinnosti. Kópia poistnej zmluvy tvorí prílohu č. 4 tejto zmluvy.

X.

Ochrana dôverných informácií

1. Dôvernými informáciami sa pre účely tejto zmluvy rozumie všetky informácie poskytnuté sponzorom a vzťahujúce sa k štúdii alebo študijnej dokumentácii; zahrňujú predovšetkým informácie o štruktúre, zložení, ingredienciách, vzorcoch, know-how, technických postupoch a procesoch, ako i iné informácie sponzorom označené ako dôverné. Zdravotnícke zariadenie a hlavný skúšajúci nesmú dôverné informácie sprístupniť tretej osobe, alebo ich používať pre účel iný než určený v inštrukciách sponzora. Dôverné informácie budú vo výlučnom vlastníctve sponzora a budú držané zdravotníckym zariadením a hlavným skúšajúcim v tajnosti a na mieste pre také informácie určenom, okrem prípadov, kedy zdravotnícke zariadenie alebo hlavný skúšajúci preukážu, že ide o informácie verejne prístupné. Pokiaľ je zo zákonom stanovených dôvodov nutné dôverné informácie sprístupniť, zdravotnícke zariadenie alebo hlavný skúšajúci toto oznámi sponzorovi, hneď ako to bude možné. Sponzor, zdravotnícke zariadenie a hlavný skúšajúci sa zaväzujú informovať všetky osoby zúčastnené na tejto štúdii a osoby, ktorým je dôverná informácia sprístupnená, o povinnosti mlčanlivosti v súlade s touto zmluvou; takéto osoby sú potom viazané rovnakou povinnosťou mlčanlivosti.
2. S osobnými údajmi subjektov hodnotenia sa bude zaobchádzať podľa zákona č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov v platnom znení.

wilful act or gross negligence by the Medical Institution or the Principal Investigator or that does not result from an adverse reaction

3. The Sponsor declares that according to the applicable provisions of the Act No. 140/1998 Coll., it has arranged for contractual liability insurance for the whole term of the clinical trial for the Medical Institution and the Sponsor, which also provides the compensation in case of death of the trial subjects, or in case of damage to health of the trial subjects as a result of the clinical trial. The Sponsor shall be responsible for all damage which will arise due to the breach of this obligation. A copy of the insurance contract forms the Annex No. 4 to this contract.

X.

Protection of Confidential Information

1. For the purposes of this contract, confidential information shall mean all information disclosed by the Sponsor and related to the study or study documentation; it shall particularly include information on the structure, composition, ingredients, formulas, know-how, technical procedures and processes, as well other information the Sponsor designates as confidential. The Medical Institution and the Principal Investigator shall not disclose the confidential information to a third party, or use it for a purpose other than that specified in the Sponsor's instructions. The confidential information shall be the exclusive property of the Sponsor and shall be kept by the Medical Institution and the Principal Investigator in secrecy and at a location intended for such information, except the cases when the Medical Institution or the Principal Investigator have proven that this is publicly accessible information. Where it is necessary to make such confidential information available by virtue of law, then the Medical Institution or the Principal Investigator shall notify such circumstance to the Sponsor as soon as possible. The Sponsor, the Medical Institution and the Principal Investigator undertake to inform all persons engaged in this study and persons to whom the confidential information is made available, of the obligation of confidentiality in accordance with this contract; such persons shall be then bound by the same obligation of confidentiality.
2. Personal data of the trial subjects will be treated in accordance with Act No. 428/2002 Coll. on Personal Data Protection, as amended.

XI. Vlastníctvo výsledkov štúdie, jeho ochrana a publikovanie výsledkov 1. Výsledok štúdie je výlučným vlastníctvom sponzora. Výsledky štúdie alebo ich časť nebudú zdravotníckym zariadením, či hlavným skúšajúcim publikované bez predchádzajúceho písomného súhlasu sponzora. Takýto súhlas nebude sponzorom bezdôvodne odopretý. Zdravotnícke zariadenie a hlavný skúšajúci sa zaväzujú, že publikáciu akejkoľvek odbornej práce o priebehu či výsledkoch štúdie prerokujú so sponzorom najmenej 60 dní pred odovzdaním publikácie do tlače alebo pred konaním prednášky. 2. Zdravotnícke zariadenie a hlavný skúšajúci berú na vedomie, že žiadna odborná publikácia k objavom či hodnoteným liečivým prípravkom nesmie byť zdravotníckym zariadením alebo hlavným skúšajúcim vydaná pred podaním žiadosti sponzora o patentovú prihlášku, pokiaľ vzhľadom na povahu výsledkov štúdie bude podanie takejto prihlášky prichádzať do úvahy. O tomto však musia byť zo strany sponzora vopred informovaní.	XI. Ownership of Study Results, its Protection and Publication of the Results 1. The Sponsor is the exclusive owner of the study result. The Medical Institution or the Principal Investigator shall not publish the study results or their part without the prior written agreement from the Sponsor. This consent shall not be unreasonably withheld by the Sponsor. The Medical Institution and the Principal Investigator undertake to discuss the publication of any expert work about the course of the study or the study results with the Sponsor at least 60 days before submission of the text for publishing, or before giving a lecture. 2. The Medical Institution and the Principal Investigator acknowledge that no expert publication related to the findings or assessed medicinal products can be issued by the Medical Institution or the Principal Investigator before the Sponsor files a patent application, if filing such an application can be considered with regard to the nature of the results of the study. Should this be the case, they shall be informed about this by the Sponsor in advance.
XII. Riešenie sporov a zmierovacie konanie 1. Zmluvné strany sa dohodli, že právne vzťahy a pomery, ktoré vznikli z tejto zmluvy sa riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi navrhovateľa. 2. Zmluvné strany sa zaväzujú pri spracovaní štúdie si vzájomne pomáhať a prípadné spory a rozdielnosť názorov na postup a spôsob prác riešiť konaním obvyklým u zmluvných strán. 3. K prerokovaniu a rozhodovaniu prípadných sporov, ktoré nebudú prekonané spoluprácou podľa ods. 2, sú príslušné súdy navrhujúce strany.	XII. Settlement of Disputes and Arbitration 1. Contracting parties agree that the legal bearing and conditions arisen from this contract are subjected to the generally applicable law regulations of the plaintiff. 2. Contracting parties undertake to help each other in the processing of the study and to settle any disputes and disagreement in opinions concerning the process and method of work in the manner customary for the parties. 3. Courts of the plaintiff shall have jurisdiction to discuss and resolve disputes, if any, which will not be overcome by cooperation according to par. 2 of this Article.
XIII. Finančné vyrovnanie 1. Sponzor sa zaväzuje uhradiť zdravotníckemu zariadeniu za jednotlivé návštevy subjektov hodnotenia a za vykonanie vyšetrení podľa platobnej schémy čiastku, ktorá je uvedená v prílohe č. 7 tejto zmluvy, a to vždy na konci kalendárneho roka na základe faktúry vystavenej zdravotníckym zariadením so splatnosťou 60 dní po konci mesiaca, v ktorom bola faktúra	XIII. Financial Settlement 1. The Sponsor undertakes to pay the Medical Institution the sum of money for each visit of the trial subjects and for their examination according to the payment schedule as stated in Annex No. 7 hereto, always at the end of each calendar year, upon invoice made out by the Medical Institution, with a maturity 60 days after the end of month when the invoice was issued. The invoice will be

vystavená. Faktúra bude vystavená až po odsúhlasení zaslaných podkladov k fakturácii od sponzora. Platby budú hradené za návštevy zmonitorované CRO a len za pacientov vyhodnotených v súlade so študijným protokolom. V prípade, že subjekt hodnotenia nebude môcť dokončiť štúdiu (napr. z dôvodu smrti), zaväzuje sa sponzor zaplatiť zdravotníckemu zariadeniu pomernú časť nákladov vynaložených na uskutočnenú časť štúdie. Sponzor štúdie a platca sú totožní. 2. Platba podľa ods. 1 bude poukázaná na účet zdravotníckeho zariadenia vedený vo Bankové spojenie: Štátna pokladnica Bratislava číslo účtu: IBAN: : BIC: SUBASKBX Variabilný symbol: číslo faktúry Sponzor sa zaväzuje uhradiť zdravotníckemu zariadeniu odmenu iba za vyšetrenia, vykonané zdravotníckym zariadením v rámci klinickej štúdie, ktoré nebudú hradené zdravotnou poisťovňou vo výške podľa platobnej schémy, ktorá je uvedená v prílohe č. 7 tejto zmluvy. Zdravotná poisťovňa hradí len diagnostické alebo terapeutické merania vykonávané zdravotníckym zariadením, ktoré by boli nevyhnutné bez ohľadu na klinickú štúdiu. Pokiaľ dôjde k preplatku na platbách podľa tejto zmluvy, po ukončení štúdie je zdravotnícke zariadenie povinné preplatok vrátiť. V prípade odstúpenia od tejto zmluvy či ukončenia jej platnosti pred uplynutím predpokladanej doby realizácie štúdie, zaväzuje sa sponzor zaplatiť zdravotníckemu zariadeniu pomernú časť nákladov vynaložených na uskutočnenú časť štúdie. Všetky čiastky uvedené v prílohe č. 7 tejto zmluvy sú bez DPH. DPH v zákonom stanovenej výške bude k týmto čiastkam pripočítaná. XIV. Ukončenie štúdie 1. Štúdia bude ukončená odovzdaním záverečnej správy zdravotníckemu zariadeniu. O tomto ukončení štúdie a odovzdaní záverečnej správy bude podpísaný zúčastnenými stranami protokol. Pri predčasnom ukončení štúdie sponzor zaistí informáciu, ako postupovať v starostlivosti o pacientov, ktorí sa štúdie práve zúčastňujú.	issued after the CRO obtains Sponsor agreement to the invoiced items. Payments shall be paid for visits which were monitored by CRO, and only for patients evaluated in compliance with study protocol. If the trial subject is not be able to finish the study (for example, because of death), the Sponsor undertakes to pay to the Medical Institution an aliquot portion of expenses incurred for the performed part of the study. Sponsor and remitter are identical. 2. Payment according to par. 1 will be made to the Medical Institution's bank account held at Bank: Štátna pokladnica Bratislava Account No.: IBAN: BIC: SUBASKBX Variable symbol: Invoice No. The Sponsor undertakes to pay the Medical Institution only for examinations performed by the Medical Institution within the course of this clinical study which will not be paid by the health insurance company the fee according to the payment schedule as stated in Annex No. 7 hereto. The health insurance company shall only pay the diagnostic and/or therapeutic measurements performed by the Medical Institution which would have been necessary regardless of this clinical study. If any overpayment in payments hereunder occurs after the end of the study, the Medical Institution is obliged to refund the overpayment. In case of withdrawal from this contract or its termination before the expiry of the envisaged period of the performance of the study, the Sponsor undertakes to pay the Medical Institution an aliquot portion of expenses incurred for the performed part of the study. All amounts mentioned in Annexes No. 7 hereto are without VAT. VAT at the level according to the applicable law will be added to these amounts. XIV. Completion of the Study 1. The study will be concluded by delivery of a final report to the Medical Institution. A protocol on completion of the study and delivery of a final report will be signed by the participating parties. In case of early termination of the study, the Sponsor will provide information about how to provide further care to the patients who are participating in the study.
--	---

2. Ktorákoľvek zo zmluvných strán je oprávnená odstúpiť od tejto zmluvy s účinnosťou odo dňa doručenia odstúpenia druhej zmluvnej strane, a to v nasledujúcich prípadoch: a) pokiaľ niektorá zmluvná strana neplní niektoré z ustanovení tejto zmluvy a neodstráni nevyhovujúci stav ani v lehote 30 dní od doručenia výzvy na nápravu; b) pokiaľ bol na niektorú zmluvnú stranu vyhlásený konkurz; c) pokiaľ niektorá zmluvná strana stratí oprávnenie na pôsobenie v danej oblasti; d) ak bude riziko pre subjekty hodnotenia neúmerne zvýšené, alebo e) pokiaľ v tejto zmluve uvedené či iné potrebné oprávnenie, povolenie, súhlas alebo výnimka (všetko ohľadne touto zmluvou upraveného klinického hodnotenia) je revokované, jeho platnosť suspendovaná, alebo ak vyprší lehota, na ktorú bolo vydané bez príslušného predĺženia. 3. V ostatných prípadoch možno trvanie zmluvy ukončiť dohodou zmluvných strán alebo výpoveďou ktorejkoľvek zmluvnej strany bez uvedenia dôvodov, pričom výpovedná lehota je 30 dní a začína plynúť dňom nasledujúcim po doručení výpovede druhej zmluvnej strane. 4. V prípade, že hlavný skúšajúci nebude môcť vykonávať túto štúdiu, zaväzujú sa zmluvné strany poskytnúť si všetku súčinnosť pri hľadaní nového hlavného skúšajúceho. XV. Záverečné ustanovenia 1. Táto zmluva je vyhotovená v 3 rovnopisoch, z ktorých každá zmluvná strana dostane po jednom vyhotovení. 2. Zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania zmluvnými stranami a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. 3. Zmeny a doplnky tejto zmluvy sú možné len dohodou, a to písomným dodatkom k zmluve. 4. V prípade nejasností v oboch verziách platí slovenská verzia tejto zmluvy.	2. Any of the contracting parties shall be entitled to withdraw from the contract, with effect from the date of delivery of the notice of withdrawal to the other party, in the following events: a) If any of the contracting parties does not fulfil any provisions of this contract and does not eliminate the unsatisfactory condition even within a period of 30 days from delivering a request for correction; b) If bankruptcy was declared on any of the contracting parties; c) If any contracting party loses an authorisation to conduct its activities in this area; d) When the risk for trial subjects is inadequately high, or e) If any authorization, permission, consent or exception defined in this contract or other necessary authorization, permission, consent or exception (all in connection with the clinical trial regulated by this contract) is revoked, its validity suspended, or if the period for which it was issued without the appropriate extension has elapsed. 3. In other cases the term of the contract can be terminated by agreement of the contracting parties or by giving notice by any contracting party without presenting the reasons, whereas the notice period shall be 30 days, and shall commence on the day following the day of the service of the notice to the other party. 4. In the event that the Principal Investigator is unable to perform this study, the parties undertake to provide to each other cooperation in seeking a new Principal Investigator. XV. Final Provisions 1. The contract is drawn in 3 counterparts; each contracting party will receive one counterpart. 2. The agreement enters into the force upon signing by all parties and into the effectivity from the day following its publication in the Central Register of Contracts. 3. Changes and amendments to this contract can only be made by agreement, through a written amendment to the contract. 4. In case of any inconsistencies in the two versions, the Slovak version of this contract shall prevail.
--	---

Na dôkaz súhlasu so znením zmluvy pripájajú zmluvné strany svoje podpisy.

V Paríži, dňa 1 Feb 2011

Za Sponzora:

Alain Moussy, CEO
AB Science

V Trenčine, dňa 25.1.2011

Za Zdravotnícke zariadenie:

FAKULTNÁ NEMOCNICA TRENČÍN
riaditeľstvo

Vyhlasenie hlavného skúšajúceho:

Prečítal som si túto zmluvu a porozumel jej a prijímam podmienky a ustanovenia, ktoré sa týkajú mojej činnosti ako hlavného skúšajúceho. Ďalej súhlasím s tým, že zaistím, aby boli všetci spoluskúšajúci a pracovníci výskumu informovaní o svojich povinnostiach vyplývajúcich z tejto zmluvy. Ďalej súhlasím so zberom, použitím a prenosom mojich osobných údajov, tak ako je stanovené v tejto zmluve.

V Trenčine, dňa 11.1.2011

Prílohy:

1. Schválenie štúdie SÚKLom zo dňa 10.9.2010
2. Súhlas Etickej komisie pri FN Trenčín, zo dňa 20.10.2010
3. Súhlas Multicentrickej Etickej komisie zo dňa 8.9.2010
4. Poistenie pacientov
5. Informovaný súhlas pacienta
6. Informácie pre pacienta
7. Platobná schéma

In witness whereof the parties have set their signatures hereto.

In Paris, on 1 Feb 2011

For the Sponsor:

Alain Moussy, CEO
AB Science

In Trenčine, on 25.1.2011

For the Medical Institution:

FAKULTNÁ NEMOCNICA TRENČÍN
riaditeľstvo

The Principal Investigator's representation

I have read and understood this contract and I accept the conditions and provisions which are related to my activities as the Principal Investigator. I also agree that I will ensure that all Co-investigators and all research staff are informed of their duties that arise from this contract. Furthermore, I agree with the collection, use and transmission of my personal data as stipulated in the contract.

In Trenčín, on 11.1.2011

Annexes:

1. SÚKL study approval dated 10.9.2010
2. Approval of Ethics Committee of University Hospital Trenčín dated 20.10.2010
3. Approval of Multicentric Ethics committee dated 8.9.2010
4. Patients' insurance
5. Patient's informed consent
6. Information for Patient
7. Payment Schedule

APPENDIX 1**FINANCIAL TERMS****Study Schedule:****1. Study Initiation and Completion.**

Sponsor will notify the Institution and the Principal Investigator of the Starting Date of the Study.

The Study shall be initiated by the Institution and the Investigator on the Starting Date.

2. Enrollment.

The expected number of randomized qualified patients will be a minimum of 3

The number of enrolled patients/subjects does not include screen failures.

3. Definitions

3.1 A “qualified patient” is a participant in the Study who, on entrance into the treatment phase of the Study, met all of the entrance criteria and none of the exclusion criteria in the Protocol and who gave his or her written informed consent to participate.

3.2 “Completion” of a patient’s participation means a qualified patient who has completed the Study and met the minimum attendance and compliance standards in the Protocol required to permit evaluation and that the patient’s case report form has been completed by the Investigator and accepted as satisfactory by Sponsor.

3.3 A “withdrawn patient” is a qualified patient who was withdrawn from the Study because of treatment failure or adverse event but otherwise met the minimum attendance and compliance standards in the Protocol.

4. Amount**4.1***Budget*

Sponsor agrees to support the Study using the fees in the budget attached in Appendix 1-A and rules defined in Appendix 1-C, for visits, procedures and tests scheduled in compliance with the Protocol.

For qualified patients withdrawn before the completion of the study, Sponsor payment will be based on the costs incurred as defined in Appendix 1-A.

4.2*Screen Fails*

Sponsor will not reimburse Institution for costs associated with exams or visits carried-out on patients who generate screen fail.

4.3*Others*

No payment will be made by Sponsor for Patients which are not evaluable as a result of a failure to comply with the Study Protocol.

PRÍLOHA 1

FINANČNÉ PODMIENKY

Plán štúdie:

1. Zahájenie štúdie a jej ukončenie

Zadávateľ uvedomí Zariadenie a Hlavného skúšajúceho o dátumu zahájenia štúdie.

Štúdia bude zahájená Zdravotníckym zariadením a Skúšajúcim k dátumu zahájenia štúdie.

2. Nábor

Predpokladaný počet vhodných randomizovaných pacientov bude minimálne 2.

Toto číslo nabitých pacientov/subjektov nezahŕňa zlyhanie skríningu.

3. Definície

3.1 „Vhodný pacient“ je účastník štúdie, ktorý pri vstupe do liečebnej časti štúdie, splnil všetky zaradovacie kritéria a nesplnil žiadne vyradovacie kritériá uvedené v protokole, a ktorý dal písomný informovaný súhlas k účasti.

3.2 „Dokončenie“ pacientovej účasti znamená pacienta, ktorý dokončil štúdiu a splnil minimálny počet návštev a vyhovел štandardom podľa protokolu, požadovaných pre umožnenie vyhodnotenie a formulár o stave pacienta (Case report form) bol vyplnený skúšajúcim lekárom a bol zadávateľom zhodnotený ako dostačujúci.

3.3 „Vyradený pacient“ je vhodný pacient, ktorý bol vyradený zo štúdie kvôli zlyhaniu liečby alebo nežiaducej príhode, ale ináč splnil minimálny počet návštev a vyhovoval protokolu.

4. Finančné vyrovnanie

4.1. Rozpočet

Zadávateľ súhlasí s podporou štúdie formou poplatkov, uvedených v rozpočte v Prílohe 1-A a podľa pravidiel definovaných v Prílohe 1-C pre návštevy, procedúry a testy plánované podľa protokolu.

Platby za vhodných pacientov, vyradených pred dokončením štúdie, budú založené na vynaložených nákladoch definovaných v Prílohe 1-A.

4.2. Zlyhanie pri skríningu

Zadávateľ neuhradí Zariadeniu náklady za vyšetrenia alebo za návštevy pacientov, ktorý budú definovaní ako zlyhanie skríningu.

4.3 Iné

Zadávatel' neuhradí náklady za pacientov, ktorých výsledky nebudú hodnotiteľné vďaka úkonom vykonaným v nesúladu s protokolom.

Appendix 1-A - TARIFICATION FOR STUDY

1 – Detailed budget

	Pre-treatment period		Treatment period				End of study	Follow-up	Total	AB SCIENCE COST	
	Screening	Baseline	W1 W2 W4 W5 W7 W8 W10	W3 W9 W15 W21	W6 W12 W18 W24	Every 12 weeks after W24	Final visit	Survival		Unit Cost €	Total Cost
		W0									
Non-Routine	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	80	80,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	160	160,00
Non Routine	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	-	<u>1</u>	120	120,00
Non Routine	-	-	-	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	-	-	<u>9</u>	80	720,00
Non Routine	-	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	<u>1</u>	20	20,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	20	20,00
Routine	-	-	-	-	<u>2*</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	-	<u>4</u>	0	0,00
Non Routine	-	-	-	-	<u>2*</u>	-	-	-	<u>2</u>	200	400,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>	200	200,00
non-Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	<u>1</u>	-	<u>2</u>	10	20,00
Routine	-	<u>0</u>	-	-	-	-	-	-	<u>0</u>	0	0,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	<u>1</u>	-	<u>2</u>	30	60,00
Routine	-	-	<u>7</u>	-	-	-	-	-	<u>7</u>	0	0,00
Non Routine	<u>1</u>	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>2</u>	10	20,00
Non Routine	<u>1</u>	<u>1</u>	-	-	-	-	<u>1</u>	-	<u>3</u>	5	15,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	-	<u>11</u>	10	110,00
Routine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0,00
Non Routine	<u>1</u>	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>2</u>	10	20,00
non-Routine	<u>1</u>	<u>1</u>	-	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	-	<u>12</u>	5	60,00
Non Routine	-	<u>1</u>	-	-	<u>4</u>	-	-	-	<u>5</u>	30	150,00
Routine	-	<u>1</u>	-	-	-	-	-	-	<u>1</u>		0,00
Routine	-	<u>1+1</u>	-	-	-	-	-	-	-		0,00

2 – Cost per visit

	Price total
Screening	110
Baseline	490
W1 W2 W4 W5 W7 W8 W10	0
W3 W9 W15 W21	380
W6 W12 W18 W24	900
Every 12 weeks after W24	95
Final visit	180
Survival	20
total	2175 EUR

Príloha 1-A – PLATBY ZA ŠTÚDII

1 - Detailný rozpočet

Štúdia AB08026

Rozpočet na pacienta

Prehľad vyšetrení		Predliečbové obdobie		Liečobné obdobie				Koniec štúdie	Nasledné sledovanie	Celkom	NÁKLADY AB SCIENCE	
		Skrínovacia návšteva	Základná návšteva	T1 T2 T4 T5 T7 T8 T10	T3 T9 T15 T21	T6 T12 T18 T24	Každých 12 T po návšteve T24	Konečná návšteva	Prežitie		Cena za jednotku €	Náklad celkom
			T0									
Návšteva pacienta	Nerutinná	1	-	-	-	-	-	-	-	1	80	80,00
	Nerutinná	-	1	-	-	-	-	-	-	1	160	160,00
	Nerutinná	-	-	-	-	-	-	1	-	1	120	120,00
	Nerutinná	-	-	-	4	4	1	-	-	9	80	720,00
Nasledná návšteva pacienta	Nerutinná	-	-	-	-	-	-	-	1	1	20	20,00
Liečba Cetirizinom	Nerutinná	-	1	-	-	-	-	-	-	1	20	20,00
Vykonanie CT	Rutinná	-	-	-	-	2 ⁺	1	1	-	4	0	0,00
	Nerutinná	-	-	-	-	2 [*]		-	-	2	200	400,00
	Nerutinná	-	1	-	-	-	-	-	-	1	200	200,00
Tehotenský test	Nerutinná	-	1	-	-	-	-	1	-	2	10	20,00
EKG	Rutinná	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0,00
	Nerutinná	-	1	-	-	-	-	1	-	2	30	60,00
Hematológia lokálna	Rutinná	-	-	7	-	-	-	-	-	7	0	0,00
	Nerutinná	1	1	-	-	-	-	-	-	2	10	20,00
PT, PTT, INR	Nerutinná	1	1	-	-	-	-	1	-	3	5	15,00
Priprava/ odoslanie krvi do centrálného laboratória	Nerutinná	-	1	-	4	4	1	1	-	11	10	110,00
Biochémia	Rutinná	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0,00
	Nerutinná	1	1	-	-	-	-	-	-	2	10	20,00
Vyšetrenie moču	Nerutinná	1	1	-	4	4	1	1	-	12	5	60,00
Výdaj lieku Masitinib	Nerutinná	-	1	-	-	4	-	-	-	5	30	150,00
Výdaj lieku – dacarbazine	Rutinná	-	1	-	-	-	-	-	-	1		0,00
Biopsia vzorky (ak nie je dokumentovaná c-kit mutácia): skrining + c-kit DNA alebo RNA sekvencia	Rutinná	-	1+1	-	-	-	-	-	-	-		0,00

Cena celkom

2 175,00

2 - Náklady za návštevu

Cena za návštevu	Skrining	110	
	Základná	490	
	W1 W2 W4 W5 W7 W8 W10	0	
	W3 W9 W15 W21	380	
	W6 W12 W18 W24	900	
	Každých 12 T po návšteve T24	95	
	Konečná návšteva	180	
	Prežitie	20	
	Celkom	2175	EUR

Appendix 1-B – INVOICE

All invoices issued for the Study should be made using the following form

INVOICE TO AB SCIENCE FOR STUDY N° AB08026

Institution Name :
Institution Address :

Invoice Number : _____ Invoice Date : _____

Study Patient Name and Number for which payment is being sought : _____

Procedures performed for which payment is being sought : *(Complete appropriate boxes)*

Procedures performed for which payment is being sought : *(Complete appropriate boxes)*

Visit Number / Procedure	Visit Date	Cost (Euro)

Total Amount Due: € _____

Investigator Approval: _____

Submit completed invoices to: Mr Alain Mousy, CEO
AB Science - 3, Avenue George V - 75008 Paris, France

Payment :	Bank Name:	_____
Instructions	Bank Address:	_____
	SWIFT CODE:	_____
	Account Number:	_____
	Account Name:	_____
	IBAN:	_____

Príloha 1-B – FAKTÚRA

Pre všetky faktúry vydané k tejto štúdii musí byť použitý tento formulár:

FAKTÚRA PRE ŠTÚDIU ČÍSLO AB08026 SPOLOČNOSTI AB SCIENCE

Názov zariadenia:

Adresa zariadenia:

Číslo faktúry: _____ Dátum vydania: _____

Meno a číslo študijného pacienta, za ktorého sú platby vyžadované: _____

Platba podľa vykonanej procedúry (vyplňte vhodné políčka)

Platba podľa vykonanej procedúry (vyplňte vhodné políčka)

Návšteva číslo / Procedúra	Dátum návštevy	Cena (EUR)

Celková čiastka: € _____

Schválenie skúšajúceho: _____

Vyplnenú faktúru odošlite k rukám: Mr Alain Mousy, CEO
AB Science - 3, Avenue George V - 75008 Paris, France

Pokyny k platbe: Názov banky: _____
Adresa banky: _____
SWIFT kód: _____
Číslo účtu: _____
Názov účtu: _____
IBAN: _____

Appendix 1-C

RULES FOR COVERAGE OF COSTS ASSOCIATED WITH CLINICAL TRIAL SERVICES

This memorandum explains the rules for defining clinical trials services to be covered by AB Science and clinical trial services to be covered by Institution.

1 Coverage of Medicinal Products Costs

There are two types of medicinal products in the context of a clinical trial: Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non Investigational Medicinal Products (NIMPs).

- Investigational Medicinal Products are, defined as “a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including products already with a marketing authorization but used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form”.
- Other Medicinal Products, which are not IMPs are referred to as “non-investigational medicinal products” (NIMPs). They include medicinal products such as concomitant or rescue/escape medication :
 - for preventive, diagnostic or therapeutic reasons and/or
 - to ensure that adequate medical care is provided for the subject,

AB Science will only pay for Investigational Medicinal Products. Non Investigational Medicinal Products will not be paid by AB Science.

2 Coverage of Costs other than Medicinal Products Costs

There are other costs associated with clinical trial services, namely Research Costs, Support Costs and Treatment Costs.

Research Costs are the costs of the R&D itself. They include the costs of data collection and analysis, and other activities needed to answer the questions that a piece of R&D is addressing. They can include pay and indirect costs of staff employed to carry out the R&D. AB Science will pay all research costs.

Support Costs are the additional patient care costs associated with the research, which would end once the R&D activity in question had stopped, even if the patient care service involved continued to be provided. This might cover items such as extra blood tests, extra in-patient days, extra nursing attention and extra physician time. AB Science will pay all support costs.

Treatment Costs are the patient care costs which would continue to be incurred if the patient care service in question continued to be provided after the R&D activity had stopped. Where patient care is being provided which differs from the normal, standard, treatment for that condition (either an experimental treatment or a service in a different location from where it would normally be given) the difference between the total Treatment Costs and the costs of the “standard alternative” (if any) can be termed the **Excess Element of Treatment Costs** (or just “**Excess Treatment Costs**”), but is nonetheless part of the Treatment Cost.

AB Science will not pay for Treatment Costs.

AB Science will pay for Excess treatment cost (overtime per visit, exams in addition to standard of care).

3 Coverage of costs associated with treatment of complications

3.1 Definition

There are four types of treatment of complications.

- **Treatment of complications associated with the disease:** Complications which are reported to be related to the natural course of the disease or its progression.
- **Treatment of complication associated with the standard of care:** Complications which are reported to be related to the standard of care.
- **Treatment of complication associated with negligence in patient care:** Complications which are due to negligence of institution study team in the treatment of the patient.
- **Treatment of complication associated with Masitinib or Protocol specific procedures:** Complications which are reported to be exclusively caused by Masitinib, and not caused by the disease or the control drug or a negligence.

AB Science will not cover costs associated with the treatment of complications associated with the disease or the standard of care or negligence in patient care.

Sponsor will do its best effort to cover reasonable costs for the treatment of complication associated with Masitinib or protocol specific procedures.

The process detailed in paragraph I.3.2 below will be applied to determine whether treatment of complication shall be reasonable and covered or not by Sponsor.

3.2 Process

- Step 1: The complication will be communicated by investigator to AB Science.
- Step 2: If the complication is similar to documented complications expected to occur as a result of the disease or as the result of the standard of care, then the costs associated with the treatment of complications will not be covered by AB Science
- Step 3 : If the complication is not documented to result from disease or control drug but results from masitinib or protocol specific procedures, then :
 - 3.1: Investigator will communicate, whenever feasible given potential time constraints, an estimated budget for the treatment of the complications
 - 3.2: If the cost of treatment of the complications is planned to be less than 2,500 Euros then AB Science will cover all reasonable costs associated with the treatment of these complications, in the limit of 2,500 Euros.
 - 3.3 If the cost of treatment of these complications is planned to be more than 2,500 Euros, then AB Science will review the costs of treatment associated with these complications and will do its best effort to extend financial coverage of all reasonable costs above the limit of 2,500 Euros.

Príloha 1-C

PRAVIDLÁ PRE ÚHRADU NÁKLADOV ZA SLUŽBY SPOJENÉ S KLINICKÝM SKÚŠANÍM

Toto vyhlásenie vysvetľuje pravidlá pre definíciu služieb, spojených s klinickým skúšaním, ktoré hradí AB Science a ktoré hradí Zariadenie.

1 Úhrada nákladov za medicínske produkty

Rozlišujú sa dva typy medicínskych produktov v súvislosti s klinickým skúšaním: Výskumný medicínsky produkt (Investigational Medicinal Product, IMP) a nevýskumný medicínsky produkt (Non Investigational Medicinal Product, NIMP).

- Výskumné medicínske produkty sú definované ako „farmaceutická forma aktívnej substancie alebo placebo, ktoré sa testuje alebo sa používa ako referencia v klinickom skúšaní, vrátane produktov, schválených k predaju, ale použitých alebo zapojených (primiešaných alebo zabalených) vo forme inej ako schválená forma, alebo použitá pre neschválenú indikáciu, alebo použitá v zmysle získania ďalších informácií o schválenej forme“.
- Iné medicínske produkty, ktoré nie sú IMP, sú definované ako „nevýskumné medicínske produkty“ (NIMP). Zahŕňajú medicínske produkty ako konkomitantnú alebo záchrannú/únikovú medikáciu:
 - pre preventívne, diagnostické alebo terapeutické účely a/alebo
 - pre zaistenie dostatočnej starostlivosti subjektovi

Spoločnosť AB Science uhradí len náklady za výskumné medicínske produkty. Nevýskumné medicínske produkty nebudú hradené spoločnosťou AB Science.

2 Úhrada nákladov za iné ako medicínske produkty

S klinickým skúšaním sú spojené ďalšie náklady, menovite náklady na výskum, podporné náklady a náklady na liečbu.

Výskumné náklady sú náklady za samotný výskum a vývoj. Zahŕňajú náklady na zber dát a analýzu a iné aktivity, nutné k zodpovedaniu dotazov, ktorých sa týka výskum a vývoj. Môžu zahŕňať platy a nepriame náklady na zamestnancov, vykonávajúcich výskum a vývoj. Spoločnosť AB Science uhradí všetky tieto náklady.

Podporné náklady sú dodatočné náklady na starostlivosť o pacienta spojené s výskumom, ktoré skončí s činnosťou, týkajúcej sa výskumu a vývoja, aj keď sa bude v poskytovaní starostlivosti o pacienta pokračovať. Toto zahŕňa napr. krvné testy navyše, mimoriadnu hospitalizáciu, špeciálny dohľad a čas lekára navyše. AB Science uhradí všetky podporné náklady.

Liečebné náklady sú náklady na liečbu pacienta, ktoré budú ďalej vznikať, ak bude naďalej potrebná starostlivosť o pacienta aj po skončení predmetu vývoja a výskumu. Ak sa bude starostlivosť o pacienta lišiť od štandardnej liečby tohto stavu (či už experimentálna liečba alebo služby v mieste odlišnom od miesta, kde by bola starostlivosť normálne poskytnutá), rozdiel medzi liečebnými nákladmi a nákladmi na „štandardnú alternatívu“ (ak existuje) môže byť nazvaný **Súčasť liečebných nákladov navyše** (alebo „**Liečebné náklady navyše**“), ale sú súčasťou liečebných nákladov.

Spoločnosť AB Science nebude hradit Liečebné náklady.

Spoločnosť AB Science bude hradiť náklady za Liečebné náklady navyše (nadčas za návštevu, dodatočné vyšetrenia k štandardnej liečbe).

3 Úhrada nákladov spojených s liečbou komplikácií

3.1 Definícia

Rozlišujeme štyri typy liečby komplikácií.

- **Liečba komplikácií spojených s ochorením:** komplikácie hlásené ako súvisiace s prirodzenou príčinou ochorenia alebo jeho progresie.
- **Liečba komplikácií spojených s štandardnou starostlivosťou:** komplikácie hlásené ako súvisiace s štandardnou liečbou
- **liečba komplikácií spojených so zanedbaním starostlivosti o pacienta:** komplikácie, ktoré vzniknú zanedbaním starostlivosti študijného tímu Inštitúcie pri liečbe pacienta.
- **Liečba komplikácií spojených s masitinibom alebo procedúrami danými protokolom:** komplikácie hlásené ako výhradne spôsobené masitinibom a nespojené s ochorením alebo kontrolným liekom alebo nedbalosťou.

Spoločnosť AB Science nebude hradiť náklady spojené s liečbou komplikácií spojených s ochorením alebo štandardnou starostlivosťou alebo zanedbaním starostlivosti o pacienta.

Zadávateľ vyvinie najlepšiu snahu o pokrytie odôvodnených nákladov za liečbu komplikácií spojených s masitinibom alebo procedúrami danými protokolom.

Postup podrobne popísaný v odseku I.3.2 nižšie bude uplatnený pre rozhodovanie, či je liečba komplikácií odôvodnená a hrazená či nehrazená zadávateľom.

3.2 Postup

- Krok 1: Komplikácie bude spoločnosť AB Science hlásiť skúšajúci.
- Krok 2: Ak sú hlásené komplikácie podobné komplikáciám, ktoré sú očakávané v súvislosti s ochorením alebo ako výsledok štandardov starostlivosti, potom nebudú náklady spojené s liečbou komplikácií hrazené spoločnosťou AB Science.
- Krok 3: Ak nebude komplikácia zdokumentovaná ako dôsledok ochorenia alebo kontrolného lieku, ale ako dôsledok podávania masitinibu alebo procedúr, daných protokolom, tak:
 - 3.1: Skúšajúci oznámi spoločnosti AB Science, v rámci časových možností, odhadovaný rozpočet na liečbu komplikácií
 - 3.2 Ak sú plánované náklady na liečbu nižšie ako 2,500 EUR, potom spoločnosť AB Science uhradí všetky opodstatnené náklady spojené s liečbou týchto komplikácií do limitu 2,500 EUR.
 - 3.3 Ak sú plánované náklady na liečbu týchto komplikácií vyššie ako 2,500 EUR, potom spoločnosť AB Science posúdi náklady na liečbu, spojené s týmito komplikáciami a učiní najlepšiu snahu pre navýšenie finančnej kompenzácie pre všetky opodstatnené náklady nad limit 2,500 EUR.

APPENDIX 2

DELEGATION

AB Science authorizes **A-Pharma s.r.o.**

U Albrechtova Vrchu 1252/42,

Prague 5, 155 00

Czech Republic

to activities with regard to the above mentioned study protocol in Slovak Republic:

PRÍLOHA 2

POVERENIE

Spoločnosť AB Science splnomocňuje spoločnosť **A-Pharma s.r.o.**
U Albrechtova Vrchu 1252/42,
Praha 5, 155 00
Česká republika

k výkonu činností, súvisiacich s vyššie uvedeným študijným protokolom vo Slovenskej republike.