

14/4/2019

Research Agreement

between

Mestex AG

Elisabethenanlage 7, 4051 Basel, Switzerland

Hereinafter called "**Mestex**"

Represented by

QPS Austria GmbH,

Parkring 12, 8074 Grambach, Austria,

Trade Reg. No.: FN185179y

VAT nr.: ATU 47660204

Hereinafter called "**QPS**"

and

Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Nábřežie I. Krasku 4

4921 12 Piešťany

Slovak Republic

Represented by:

doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.

Generálny riaditeľ

Ing. Veronika Judičáková, MBA

Ekonomický riaditeľ

MUDr. JUDr. Daniela Kňaze Doležalová

Medicínsky riaditeľ

Bank connection: Štátna pokladnica SR,

Radlinského 16, 811 07 Bratislava,

Slovak Republic

IBAN: SK85 8180 0000 0070 0028 5239

SWIFT: SPSRSKBA

Hereinafter called
"**INSTITUTION**"

Preamble

QPS is organizing, performing, monitoring and auditing a clinical study with the title:

Zmluva o výskume

medzi

spoločnosťou Mestex AG

Elisabethenanlage 7, 4051 Basel, Switzerland,

ďalej len "**Mestex**"

ktorú zastupuje spoločnosť

QPS Austria GmbH,

Parkring 12, 8074 Grambach, Austria,

IČ: FN185179y

DIČ: ATU 47660204

ďalej len "**QPS**"

a

Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Nábřežie I. Krasku 4

4921 12 Piešťany

Slovenská republika

ktorý zastupuje:

doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.

Generálny riaditeľ

Ing. Veronika Judičáková, MBA

Ekonomický riaditeľ

MUDr. JUDr. Daniela Kňaze Doležalová

Medicínsky riaditeľ

Bankové spojenie: Štátna pokladnica SR,

Radlinského 16, 811 07 Bratislava,

Slovenská republika

IBAN: SK85 8180 0000 0070 0028 5239

SWIFT: SPSRSKBA

ďalej len
"**INŠTITÚCIA**"

Preamble

Spoločnosť QPS organizuje, vykonáva, monitoruje klinickú štúdiu a vykonáva audit klinickej štúdie s názvom:

"A randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose phase IIb exploratory study to document the clinical effects and safety of intra-articular injections of Lopain (MTX-071) in patients with chronic osteoarthritic knee joint pain"

on behalf of Mestex AG (Elisabethenanlage 7, 4015 Basel, Switzerland). QPS acts as the authorized representative of Mestex and will be responsible for contractual and financial aspects of this study as mentioned below.

Mestex has developed a compound/medical device known as Lopain (MTX-071) with a pharmacological profile/properties suitable for the treatment of chronic osteoarthritic knee joint pain, hereinafter referred to as „drug“. Mestex is interested to perform a clinical study with the drug. INSTITUTION is interested in carrying out a clinical study with the drug.

NOW, THEREFORE, the parties hereto agree as follows:

§ 1 Subject of Agreement

1. INSTITUTION undertakes to carry out a clinical study according to the study protocol MTX-071-P03 A randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose phase IIb exploratory study to document the clinical effects and safety of intra-articular injections of Lopain (MTX-071) in patients with chronic osteoarthritic knee joint pain (Appendix B).
2. The study protocol MTX-071-P03 including appendices are an integral part of this agreement. The study will be performed in strict adherence to the study protocol and no amendments and/or changes shall be made without written agreement by all parties, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.

§ 2 INSTITUTION'S Obligations

1. INSTITUTION'S obligations are set forth in the study protocol. The INSTITUTION and the study team is obliged to conduct the study according to the latest approved study protocol MTX-071-P03, ICH Guidelines for Good Clinical Practice, the

„Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, prieskumná štúdia s jednorazovou dávkou, fáza II.b, zameraná na dokumentáciu klinických účinkov a bezpečnosť intraartikulárnych injekcií Lopainu (MTX-071) u pacientov s chronickou osteoartritickou bolesťou kolenného kĺbu.“

V mene spoločnosti Mestex AG (Elisabethenanlage 7, 4015 Basel, Switzerland). Spoločnosť QPS koná ako splnomocnený zástupca spoločnosti Mestex a bude zodpovedná za všetky zmluvné a finančné záväzky tejto štúdie, ako je uvedené nižšie.

Spoločnosť Mestex vyvinula zlúčeninu/ zdravotnícky prostriedok známy ako Lopain (MTX-071) s farmakologickým profilom a vlastnosťami vhodnými na liečbu chronickej bolesti osteoartritických kolenných kĺbov, ďalej len „liečivo“. Spoločnosť Mestex má záujem vykonať klinickú štúdiu s liečivom. INŠTITÚCIA má záujem vykonávať klinickú štúdiu s liečivom.

ZMLUVNÉ STRANY SA PRETO TERAZ dohodli nasledovne:

§ 1 Predmet Zmluvy

1. INŠTITÚCIA sa zaväzuje vykonať klinickú štúdiu podľa protokolu klinického skúšania MTX-071-P03 „Randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná, prieskumná štúdia s jednorazovou dávkou, fáza II.b, zameraná na dokumentáciu klinických účinkov a bezpečnosť intraartikulárnych injekcií Lopainu (MTX-071) u pacientov s chronickou osteoartritickou bolesťou kolenného kĺbu.“ (príloha B).
2. Protokol klinického skúšania MTX-071-P03 vrátane jeho príloh tvoria nedeliteľnú súčasť tejto zmluvy. Štúdia sa vykoná striktne v súlade s protokolom klinického skúšania a žiadne doplnenia a/alebo zmeny sa nemôžu urobiť bez písomnej dohody zmluvných strán, s výnimkou prípadov, ak by to bolo nevyhnutné v prípade zrejmej bezprostrednej ohrozenia osôb.

§ 2 Povinnosti INŠTITÚCIE

1. Povinnosti INŠTITÚCIE sú stanovené v protokole klinického skúšania. INŠTITÚCIA a študijný tím sú povinní vykonať štúdiu podľa protokolu klinického skúšania MTX-071-P03, Direktív ICH pre správnu klinickú prax, Helsinskej deklarácie a

Declaration of Helsinki, and all applicable national and federal law.

2. Current Curricula vitae of each of the persons involved in the study have to be presented to QPS prior to commencement of the study.
3. INSTITUTION undertakes to provide the pseudonomized data and results obtained by this clinical study to QPS. Any discovery or invention arising from the research, relating directly to the use of the drug whether patentable or not, shall be the exclusive property of Mestex, at the request of which INSTITUTION will execute all lawful procedures and perform all lawful acts, required for the purpose of transferring to Mestex legal title to the relevant patents and secret know how. Mestex will pay arising costs for the INSTITUTION.

§ 3

Mestex's or QPS's Obligations

1. Mestex's obligations are set forth in the study protocol MTX-071-P03.
2. QPS will perform all regulatory activities on behalf of the Sponsor (submission and correspondence to the Competent Authorities, Ethic Committees, and other institutions as applicable).

§ 4

Remuneration

1. In consideration of performing the clinical study, but independently from the volume of research actually done, QPS shall pay to the INSTITUTION the following remuneration [as depicted in Appendix A]:

a) Clinical work

Total patient fees for 8 study visits.

2. The remuneration covers all costs related to the clinical study. In case Mestex terminates the clinical study according to § 8.2, Mestex agrees to reimburse to INSTITUTION the remuneration incurred up to the time of termination.

všetkých platných vnútroštátnych alebo federálnych zákonov.

2. Pred začatím klinickej štúdie sa musí spoločnosť QPS predložiť životopis každej osoby podieľajúcej sa na klinickej štúdii.
3. INŠTITÚCIA sa zaväzuje poskytnúť spoločnosti QPS pseudonomizované údaje a výsledky získané počas klinickej štúdie. Každý prípadný objav alebo vynález, ku ktorým dôjde počas výskumu a ktoré sa týkajú priamo užívania liečiva, bez ohľadu na to, či budú patentovateľné alebo nie, budú výlučným majetkom spoločnosti Mestex, na žiadosť ktorej INŠTITÚCIA vykoná všetky zákonné postupy a vykoná všetky úkony požadované podľa zákona a potrebné na účely zákonného prevodu príslušných patentov a tajného know-how na spoločnosť Mestex. Spoločnosť Mestex zaplatí náklady, ktoré tým INŠTITÚCII vzniknú.

§ 3

Povinnosti spoločností Mestex a QPS

1. Povinnosti spoločnosti Mestex sú stanovené v protokole klinického skúšania MTX-071-P03.
2. Spoločnosť QPS bude vykonávať všetky regulačné činnosti v mene sponzora (predkladanie a korešpondencia príslušným orgánom, etickým výborom a iným inštitúciám podľa potreby).

§ 4

Odmena

1. Ako odplatu za vykonanie klinickej štúdie, ale nezávisle od objemu skutočne vykonaného výskumu, zaplatia spoločnosť QPS INŠTITÚCII nasledujúcu odmenu (ako je uvedené v Prílohe A) za:

a) klinické práce

Celkový poplatok za pacienta za 8 študijných návštev.

2. Odmena zahŕňa všetky náklady súvisiace s klinickou štúdiou. V prípade, ak spoločnosť Mestex ukončí klinickú štúdiu podľa článku 8 ods. 2, spoločnosť Mestex, sa zaväzuje, že uhradí INŠTITÚCII odmenu, na ktorú má nárok za obdobie do ukončenia štúdie.

- No remuneration will be paid for failed screening visits. Remuneration will be paid only for patients randomized in the study
- No remuneration will be paid for patients who were randomized but did not meet the in/exclusion criteria specified in the study protocol at study entry
- Balance will be invoiced after corresponding monitoring visits

§ 5 Payment Schedule

1. Invoices can be issued upon first enrolled patient. Remuneration will be performed according to attached payment schedule Appendix A.
2. Mestex or QPS will pay to the INSTITUTION on a three-monthly basis after receiving an invoice listing number of patients enrolled/investigated during this period, and also listing type of visits performed.
3. Mestex or QPS will reimburse invoices within 30 working days after receipt of correct invoice.
4. Last payments for the final visits will be on hold until the study database is declared clean and is locked

§ 6 Confidentiality

1. The INSTITUTION undertakes to keep secret any confidential information provided by QPS/Mestex and any know-how owned by QPS/Mestex as well as information supplied by QPS/Mestex for the purpose of conducting the clinical study during the validity of this agreement and after its termination. The INSTITUTION undertakes to impose the same obligation on all co-operators who are involved in the clinical study. Every information, documentation and knowledge pertaining to the drug/medical device is covered by this secrecy obligation unless the parties agree otherwise in writing.

- Za neplatné skríningové návštevy sa nevypláti žiadna odmena. Odmena sa vypláti len za pacientov zaradených do štúdie
- Žiadna odmena sa nevypláti za pacientov, ktorí boli randomizovaní, ale nespĺňali na začiatku štúdie kritéria na zaradenie do štúdie, resp. vyradenie z nej, vymedzené v protokole klinického skúšania.
- Zvyšná suma sa vyfakturuje po zodpovedajúcich monitorovacích návštevách.

§ 5 Splátkový kalendár

1. Faktúry môžu byť vystavené pri prvom prihlásenom pacientovi. Odmena sa bude vyplácať podľa priloženého harmonogramu platieb Príloha A..
2. Spoločnosť Mestex alebo QPS zaplatí INŠTITÚCII každé tri mesiace po obdržaní faktúry s uvedeným počtom pacientov zapísaných/vyšetrovaných počas tohto obdobia, a tiež s uvedenými typmi vykonaných návštev.
3. Spoločnosť Mestex alebo QPS uhradí faktúry do 30 pracovných dní od prijatia riadnej faktúry.
4. Posledné platby za posledné záverečné návštevy sa pozdržia dovtedy, kým nebude vyhlásené, že databáza klinickej štúdie je čistá a kým sa neuzavrie

§ 6 Ochrana dôverných informácií

1. INŠTITÚCIA sa zaväzuje uchovávať v tajnosti všetky dôverné informácie poskytnuté spoločnosťami QPS/Mestex a akékoľvek know-how spoločností QPS/Mestex, ako aj informácie poskytnuté spoločnosťami QPS/Mestex na účely vykonávania klinickej štúdie počas platnosti tejto zmluvy i po jej ukončení. INŠTITÚCIA zaväzuje uložiť rovnakú povinnosť všetkým spolupracujúcim osobám, ktoré sa budú podieľať na klinickej štúdii. Táto povinnosť zachovávať mlčanlivosť sa vzťahuje na každú informáciu, dokumentáciu a poznatky týkajúce sa liečiva/ zdravotníckych prostriedkov, pokiaľ sa zmluvné strany písomne nedohodnú inak.

§ 7 Publications

1. Study results arising out of or in connection with the clinical study under this agreement will only be published by mutual agreement between INSTITUTION, QPS and Mestex according to procedures described in the study protocol MTX-071-P03.

§ 8 Effective Date and Duration

1. This agreement shall take effect as of the last data execution by the last of the parties to execute this agreement, and shall remain in effect until the completion of the services performed under this agreement, or until earlier termination in accordance with the section on termination below.
2. QPS/Mestex and INSTITUTION reserve the right to terminate the clinical study at any time for medical and/or administrative reasons according to termination agreements set forth in the study protocol. Patient Welfare will be kept in mind at all times.

§ 9 Notices and Payments

1. Except as otherwise provided herein, any notice or other communications or any invoices required under this agreement shall be delivered via email or post to the party at the address listed below.

If to QPS:
QPS Austria GmbH
Parkring 12
8074 Grambach
AUSTRIA

If to INSTITUTION:

Národný ústav reumatických chorôb
Piešťany
PRINCIPAL INVESTIGATOR
MUDr. Roman Stančík
Nábřežie I. Krasku 4
4921 12 Piešťany
Slovenská republika

§ 7 Publikácie

1. Výsledky štúdie vyplývajúce zo štúdie alebo súvisiace s ňou sa budú publikovať len po vzájomnej dohode medzi INŠTITÚCIOU a spoločnosťami QPS a Mestex podľa postupov opísaných v protokole klinického skúšania MTX-071-P03.

§ 8 Dátum účinnosti a trvanie

1. Táto zmluva nadobúda účinnosť v deň podpisu tejto zmluvy poslednou zmluvnou stranou a zostane v platnosti do ukončenia služieb poskytovaných na základe tejto zmluvy, alebo do jej predčasného vypovedania v súlade s nižšie uvedeným odsekom o vypovedaní.
2. Spoločnosti QPS/Mestex si vyhradzuje právo klinickú štúdiu kedykoľvek ukončiť z lekárskeho/zdravotníckych alebo administratívnych dôvodov podľa vypovedacích dohôd stanovených v študijnom protokole. Budú mať na pamäti vždy starostlivosť o pacientov

§ 9 Oznámenia a platby

1. Pokiaľ nie je v tejto zmluve ustanovené inak, každé oznámenie alebo iná komunikácia alebo akákoľvek faktúra, ktorá sa požaduje na základe tejto zmluvy, sa doručí e-mailom alebo poštou na adresu druhej zmluvnej strany.

Ak sú určené pre spoločnosť QPS:
QPS Austria GmbH
Parkring 12
8074 Grambach
RAKÚSKO

Ak sú určené pre INŠTITÚCIU:

Národný ústav reumatických chorôb
Piešťany
HLAVNÝ SKÚŠAJÚCI
MUDr. Roman Stančík
Nábřežie I. Krasku 4
4921 12 Piešťany
Slovenská republika

Tatra banka, a.s.
IBAN: SK8111000000002918625062
BIC: TATRSKBX

2. Any such notice shall be effective when received at QPS Austria.
3. Payments will be made to INSTITUTION by wire-transfer into an account as specified by the INSTITUTION after receipt of correct invoice.

§ 10 Modifications

1. No changes shall be made in this agreement except by written agreement of the parties, signed by authorized representatives of both parties.

§ 11 Entire Agreement

1. This agreement, including the protocol, shall be the entire and complete understanding between the parties in regard to the covered subject matter. This agreement merges all prior discussions between the parties and neither party shall be bound by conditions, definitions, warranties, understandings or representations concerning such subject matter except as provided in this agreement or as specified on or subsequent to the effective date of this agreement in writing signed by properly authorized representatives of both of the parties.

§ 12 Severance

1. Each clause of this agreement is a distinct and severable clause and if any clause is deemed, illegal, void or unenforceable, the validity, legality and enforceability of any other clause or portion of this agreement shall not be affected hereby.

Tatra banka, a.s.
IBAN: SK8111000000002918625062
BIC: TATRSKBX

2. Každé takéto oznámenie nadobúda účinnosť v prípade doručenia do QPS Austria.
3. Platby sa budú INŠTITÚCII uhrádzať bezhotovostným prevodom na účet, ktorý určí INŠTITÚCIA, po obdržaní riadnej faktúry.

§ 10 Úpravy

1. Zmeny tejto zmluvy sú povolené len vo forme písomného dodatku odsúhlaseného zmluvnými stranami a podpísaného oprávnenými zástupcami oboch zmluvných strán.

§ 11 Úplnosť zmluvy

1. Táto zmluva vrátane protokolu predstavujú celú a úplnú dohodu medzi zmluvnými stranami týkajúcu sa predmetu tejto zmluvy. Táto zmluva zahŕňa všetky predchádzajúce diskusie medzi zmluvnými stranami a žiadna zo zmluvných strán nie je viazaná podmienkami, definíciami, zárukami, dohodami alebo vyhláseniami týkajúcimi sa predmetu tejto zmluvy inými, ako sú podmienky, definície, záruky, dohody a vyhlásenia uvedené v tejto zmluve alebo písomne vymedzené po dni účinnosti a podpísané riadne oprávnenými zástupcami oboch zmluvných strán.

§ 12 Oddeliteľnosť

1. Každé ustanovenie tejto zmluvy je samostatné a oddeliteľné a v prípade, ak sa ktorékoľvek ustanovenie tejto zmluvy bude považovať za nezákonné, neplatné alebo nevymáhateľné, nemá to vplyv na platnosť, zákonnosť a vymáhateľnosť ktoréhokoľvek iného ustanovenia alebo časti tejto zmluvy.

§ 13
Waiver

1. The failure of a party in any instance to insist on a strict performance of the terms of this agreement shall not be construed to be a waiver or relinquishment of any of the terms of this agreement, either at the time of the party's failure to insist upon strict performance or at any subsequent time.

§ 14
Applicable Law, Place of Jurisdiction

1. This agreement is construed according to and will be governed by the laws of the Republic of Austria.
2. Disputes and all misunderstandings arising under this agreement shall be discussed and every effort will be made to resolve these amicably between the parties.
3. If nevertheless an agreement cannot be reached, place of jurisdiction is Vienna, Austria.

§ 13
Zrieknutie sa práv

1. Ak niektorá zmluvná strana nebude trvať na striktnom splnení podmienok tejto zmluvy, nemá sa to vykladať ako vzdanie sa alebo zrieknutie sa akejkoľvek podmienky tejto dohody, ani v čase, keď zmluvná strana netrvá na striktnom splnení podmienok, ani kedykoľvek potom.

§ 14
Rozhodné právo, súdna príslušnosť

1. Táto Zmluva sa vykladá a riadi zákonmi Rakúskej republiky.
2. Spory a všetky nezrovnalosti vyplývajúce z tejto zmluvy zmluvné strany prerokujú a vyvinú maximálne úsilie, aby spor vyriešili zmierom.
3. Ak by napriek tomu nedospeli k dohode, rozhodujúcou jurisdikciou je miestne príslušný súd vo Viedni v Rakúsku.

Za QPS Austria GmbH
For QPS Austria GmbH

Za Národný ústav reumatických chorôb Piešťany
(Výskumné centrum)

Ústav
reumatických chorôb

Robert Wronski

(Riaditeľ oddelenia klinického výskumu /
Director Clinical Research Services

Grambach, 20.5.2019

Miesto, dátum / Place, Date

doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.

General director
Generálny riaditeľ

Piešťany

21. MÁJ 2019

Miesto, dátum / Place, Date

Ing. Veronika Judičáková, MBA

Economic Director
Ekonomický riaditeľ

Piešťany

21. MÁJ 2019

Miesto, dátum / Place, Date

MUDr. JUDr. Daniela Kňaze Doležalová

Medical Director
Medicínsky riaditeľ

Piešťany

21. MÁJ 2019

Miesto, dátum / Place, Date

Príloha A: Harmonogram platieb

Za každého pacienta, ktorý dokončil štúdiu podľa protokolu, bude vyplatená suma **EUR**

Randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná, prieskumná štúdia s jednorazovou dávkou, fáza II.b, zameraná na dokumentáciu klinických účinkov a bezpečnosť intraartikulárnych injekcií Lopainu (MTX-071) u pacientov s chronickou osteoartritickou bolesťou kolenného kĺbu								
Kód štúdie:	MTX-071-P03							
Verzia:	2							
Dátum:	22. novembra 2018							
<u>Poplatok pre inštitúciu (v eurách):</u>								
1	2	3	4	5	6	Kontrolné návštevy		
						7	8	
Screening	Návšteva 1	Návšteva 2	Návšteva 3	Návšteva 4	Návšteva 5 (konečná)	Návšteva 6	Návšteva 7	CELKOM
0	Deň 1	Deň 8	Deň 31	Deň 91	Deň 181	Deň 270	Deň 361	
K fakturácii: _____								€

Randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná, prieskumná štúdia s jednorazovou dávkou, fáza II.b, zameraná na dokumentáciu klinických účinkov a bezpečnosť intraartikulárnych injekcií Lopainu (MTX-071) u pacientov s chronickou osteoartritickou bolesťou kolenného kĺbu								
Kód štúdie:	MTX-071-P03							
Verzia:	2							
Dátum:	22. novembra 2018							
<u>Poplatok pre štúdiijného koordinátora (v eurách):</u>								
1	2	3	4	5	6	Kontrolné návštevy		
						7	8	
Screening	Návšteva 1	Návšteva 2	Návšteva 3	Návšteva 4	Návšteva 5	Návšteva 6	Návšteva 7	CELKOM
0	Deň 1	Deň 8	Deň 31	Deň 91	(konečná) Deň 181	Deň 270	Deň 361	
K fakturácii:	179	65	65	65	112	47	47	
								580 €

Sponzor ďalej vypláca inštitúcii tieto finančné prostriedky za prácu lekárne:

Skladovanie (2 chladiace boxy, 2 boxy pri izbovej teplote): , - ročne

Prijem študijného lieku: , -

Príprava študijného lieku: , - za pacienta

Likvidácia študijného lieku (na konci štúdie): , -

Sponzor zaplatí výskumnému centru za trojmesačné obdobie po prijatí faktúry s priloženým zoznamom zdrojových údajov o overených návštevách pacientov.

Tento harmonogram odmeňovania sa vzťahuje na aktuálnu verziu protokolu a prípadné budúce zmeny a doplnenia. Tento harmonogram odmeňovania môže byť potrebné aktualizovať v prípade zmien a doplnení a je podstatný v kombinácii s uskutočnením systému kompenzácií.

Príloha B:

PROTOKOL KLINICKÉHO SKÚŠANIA