

<b>Smlouva o provedení klinické studie</b>	<b>Contract on the conduct of the clinical study</b>
mezi	between
<p><b>AB Science</b> se sídlem: 3, Avenue George V Paris 750 08 France</p> <p>IČ: 404 384 79941 DIČ: FR 404 384 79941 zastoupená: Alain Moussy,CEO (dále jen "<b>sponzor</b>") Bankovní spojení: Neuflize OBC (ABN AMRO) BIC: NSMEFRPPXXX IBAN: FR76 1497 8001 0002 0570 5000 169</p>	<p><b>AB Science</b> Address: 3, Avenue George V Paris 750 08 France</p> <p>Id. No: 404 384 79941 VAT No: FR 404 384 79941 Represented by: Alain Moussy,CEO (hereafter called "<b>sponsor</b>") Bank: Neuflize OBC (ABN AMRO) BIC: NSMEFRPPXXX IBAN: FR76 1497 8001 0002 0570 5000 169</p>
a	and
<p><b>MUDr. Jitka Jakešová</b> Adresa: ██████████</p>	<p><b>Jitka Jakešová, MD</b> Address: ██████████</p>
<p>Neplátce DPH – osoba identifikovaná k dani Datum narození: ██████████ DIČ: CZ6053230931</p>	<p>Non VAT - a person identified for the tax Date of Birth: ██████████ VAT: CZ6053230931</p>
<p>Banka: ██████████ číslo účtu: ██████████ Variabilní symbol: ██████████ (dále jen „Hlavní zkoušející“)</p>	<p>Bank: ██████████ Account number: ██████████ Variable symbol: ██████████ (hereinafter "Principal Investigator")</p>
a	and
<p><b>Oblastní nemocnice Příbram</b> se sídlem: Gen. R. Tesaříka 80 261 01 Příbram, Česká republika</p> <p>IČ: 27085031 DIČ : CZ27085031 Banka: Česká spořitelna, a.s., pobočka Milínská 166, 261 22 Příbram číslo účtu: 525226379/0800 IBAN: CZ29 0800 0000 0005 2522 6379 BIC: GIBA CZ PX Specifický symbol: číslo faktury</p> <p><b>zastoupená: MUDr. Stanislavem Holobradou, ředitel</b></p> <p>(dále jen "<b>zdravotnické zařízení</b>")</p>	<p><b>Regional Hospital Příbram</b> Address: Gen. R. Tesaříka 80 261 01 Příbram, Czech republic</p> <p>Id. No:27085031 VAT No.:CZ27085031 Bank: Česká spořitelna, a.s., Milínská 166, 261 22 Příbram Account no. : 525226379/0800 IBAN: CZ29 0800 0000 0005 2522 6379 BIC: GIBA CZ PX Specific symbol: Invoice no.</p> <p><b>represented by: Stanislav Holobrada, M.D., director</b> (hereinafter called "<b>medical institution</b>")</p>
uzavírají tuto  smlouvu o provedení klinické studie.	conclude this  contract on the conduct of the clinical trial.

<p style="text-align: center;"><b>I.</b> <b>Předmět a účel smlouvy</b></p> <p>Předmětem smlouvy je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku masitinib v rámci klinické studie s názvem: "<b>Prospektivní multicentrická, dvojitě randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III se dvěma paralelními skupinami, porovnávající účinnost a bezpečnost masitinibu v první linii léčby v kombinaci s gemcitabinem oproti gemcitabinu v kombinaci s placebem, následovaná druhou linií léčby masitinibem v kombinaci s FOLFIRI 3 oproti placebu v kombinaci s FOLFIRI 3 v léčbě pacientů s neresektabilním, lokálně rozvinutým nebo metastatickým karcinomem slinivky břišní.</b>" Kód protokolu: AB12005. Sponzorem studie je obchodní společnost AB Science.</p> <p>Protokol je podkladem této smlouvy a nesmí být měněn nebo doplňován bez vzájemné dohody smluvních stran a schválení dodatku sponzorem a dalšími subjekty, které vymezují právní předpisy.</p> <p>Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení studie a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a zpracování studie.</p> <p style="text-align: center;"><b>II.</b> <b>Vyžádání povolení a souhlasu k zahájení studie</b></p> <p>Studie bude provedena na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 2. 7. 2015, Etické komise zdravotnického zařízení ze dne 1.12.2016 a Etické komise pro multicentrická hodnocení ze dne 15.10.2014, které tvoří přílohu č. 2, č. 3 a č. 4 této smlouvy. Za komunikaci s těmito úřady je zodpovědný sponzor.</p> <p style="text-align: center;"><b>III.</b> <b>Místo a doba provedení studie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studie bude provedena na Onkologickém oddělení Oblastní nemocnice Příbram, Gen. R.Tesaříka 80, 261 01 Příbram 1, v čele s hlavním zkoušejícím MUDr. Jitkou Jakešovou (investigátorem).</li> <li>2. Studie bude provedena v předpokládané době od roku 2017 do roku 2022.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>IV.</b> <b>Základní podmínky pro zpracování studie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zkoušející provede studii při dodržení platných</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><b>I.</b> <b>Subject and aim of agreement</b></p> <p>The subject of the contract is the clinical trial of human medicinal product masitinib within the clinical study, titled: "<i>A prospective, multicenter, double-randomized, double-blind, 2-parallel groups, phase 3 study to compare as first line therapy efficacy and safety of masitinib in combination with gemcitabine, to gemcitabine in combination with placebo, followed as second line treatment by masitinib in combination with Folfiri.3 versus placebo in combination with Folfiri.3 in the treatment of patients with non resectable locally advanced or metastatic pancreatic cancer.</i>" Code of the protocol: AB12005. The study sponsor is the company AB Science.</p> <p>The protocol provides the base of this contract and may not be changed or amended except by mutual agreement of the parties and with the approval of the Amendment by the sponsor and other authorities defined by the law.</p> <p>This contract aims to set the conditions for the performance of the study and to determine the rights and obligations of the parties for the course and process of the study.</p> <p style="text-align: center;"><b>II.</b> <b>Requesting the permit and approval for the commencement of the study</b></p> <p>The study will be performed in virtue of the approvals of the State Institute for Drug Control of 2.7.2015, Ethics Committee of the medical institution issued on 1.12.2016, and Ethics Committee for multicentric clinical trials issued on 15.10.2014, which are parts of this contract – appendices No. 2, 3. and 4. The Sponsor is responsible for the communication with these authorities.</p> <p style="text-align: center;"><b>III.</b> <b>Place and time of the performance of the study</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The study will be performed at Oncology department Regional Hospital Příbram, Gen. R.Tesaříka 80, 261 01, Příbram 1/Příbram. The principal investigator will be Jitka Jakešová, M.D.</li> <li>2. The study will be performed in an anticipated time from 2017 to 2022.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>IV.</b> <b>Primary conditions for carrying out the study</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The investigator will perform the study according to the current law regulations of the Czech Republic, especially the Act No. 378/2007 Coll.,</li> </ol>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>právních předpisů ČR, a to zejména zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, v platném znění, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, v platném znění, vyhlášky Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění, a ve shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:</p> <p>a) povolením vydaným k provedení studie Státním ústavem pro kontrolu léčiv a dalšími institucemi uvedenými v čl. II smlouvy,</p> <p>b) protokolem studie AB12005. Jeho případné změny lze provést jen se souhlasem všech smluvních stran, příslušných státních orgánů a etických komisí a musí být provedeny písemně, jak je uvedeno výše v této smlouvě.</p> <p>2. Studie bude dále provedena ve shodě se správnou klinickou praxí (CPMP/ICH/135/95) a podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace.</p> <p>3. Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. b) tohoto článku jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen zaměstnancům řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. III odst. 1 této smlouvy, institucím uvedeným v čl. II této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI odst. 3.</p> <p style="text-align: center;"><b>V.</b></p> <p><b>Výběr subjektů hodnocení pro studii a vyžádání jejich souhlasu</b></p> <p>1. Do studie budou během náběru pacientů zařazeny nejméně 3 subjekty hodnocení.</p> <p>2. Zařazení subjektů hodnocení do studie bude možné jen s jejich písemným informovaným souhlasem a po jejich řádném poučení (písemná informace). Vyžádání souhlasu od subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy, právními předpisy a správnou klinickou praxí. K tomu:</p> <p>a) Sponzor prohlašuje, že předal hlavní zkoušející formulář písemného informovaného souhlasu subjektu hodnocení se zařazením do studie a formulář písemného poučení (informace) pro subjekt hodnocení.</p>	<p>on Pharmaceuticals and on changes to some related Acts, as amended, act No. 20/1966 Coll. on care of nation's health, as amended, and decree of the Ministry of Health and Ministry of Agriculture No. 226/2008 Coll. on good clinical practice and the detailed conditions of the clinical trial of medical products, as amended, and according to the primary conditions and principles as stated in:</p> <p>a) the approval issued for the performance of the study by the State Institute for Drug Control and other institutes as stated in Article No. II of this contract,</p> <p>b) the study protocol AB12005. Possible changes of the protocol can be only made with agreement of all contractual parties, appropriate state authorities and ethics committees, and they must be done in writing, as all is mentioned above in this contract.</p> <p>2. Furthermore, the study will be performed according to Good clinical practice (CPMP/ICH/135/95) and according to the terms of Helsinki Declaration.</p> <p>3. The documents stated in par. 1 letter b) of this Article are confidential and can be only approached by employees of the research center entrusted and appointed according to Article No. III par. 1 of this contract, the institutions stated in article No. II of this contract and to the authorities and institutions stated in Article VI par. 3.</p> <p style="text-align: center;"><b>V.</b></p> <p><b>Selection of subjects for the study and requesting their consent</b></p> <p>1. During the period of the enrollment of patients there will be at least 3 trial subjects enrolled in the trial study.</p> <p>2. Inclusion of subjects of the trial into the study will be possible only with their written informed consent, and after proper enlightenment of them (written information). The trial subjects' consent must be requested in consonance with ethical principles, with the law and good clinical practice. That's why:</p> <p>a) the sponsor represents that it submitted to the principal investigator the form of written informed consent of the subject of trial with the enrolment into the study, and the form of written advice (information) for the subject of trial.</p> <p>b) the investigator, prior to the enrolment of the subject of trial in the study in case of its consent shall ask for its signature at both</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>b) Zkoušející před zařazením subjektu hodnocení do studie v případě jeho souhlasu požádá o jeho podpis na obou dokumentech uvedených v odst. 2 písm. a).</p> <p>c) Účast pacienta ve studii bude zaznamenána v jeho osobní zdravotní dokumentaci a v případě jeho souhlasu bude informován jeho ošetřující praktický lékař.</p> <p>3. Subjekty hodnocení podepsané dokumenty o jejich poučení a souhlasu pořízené podle odst. 2 musí být uloženy v dokumentaci o studii, kterou vede hlavní zkoušející.</p> <p>4. Pokud hlavní zkoušející zjistí v průběhu studie, že subjekt hodnocení zařazený do klinické studie nevyhovuje jejím kritériím, okamžitě bude o tom informovat sponzora a po dohodě s ním jej z průběhu studie vyřadí.</p> <p>5. Zkoušející, zdravotnické zařízení i sponzor jsou povinni v průběhu studie i po jejím ukončení dbát podle příslušných právních předpisů ČR o ochranu osobních údajů a informací o osobních poměrech subjektů hodnocení zařazených do studie.</p> <p style="text-align: center;"><b>VI.</b> <b>Sledování a kontrola průběhu studie</b></p> <p>1. Průběh a provádění studie budou kontrolovány a sledovány odbornými útvary či pověřenými zaměstnanci sponzora, kterým zdravotnické zařízení i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci studie i k výsledkům laboratorních testů, zkoušek a jiných záznamů o subjektech hodnocení zařazených do studie, pokud byly získány v rámci studie.</p> <p>2. Spolupracovníci sponzora pro sledování a kontrolu budou pověřeni zaměstnanci CRO:</p> <p><b><u>Sídlo firmy:</u></b> <b>A-Pharma s.r.o.</b> U Albrechtova Vrchu 1252/42 Praha 5, 155 00 Česká republika</p> <p><b><u>Doručovací adresa:</u></b> A-Pharma s.r.o K Ohradě 528/2 155 00 Praha 5 Česká Republika</p>	<p>documents specified in para 2, letter a).</p> <p>c) The patient's study participation shall be recorded in his/her personal medical documentation, and his/her general practitioner shall be informed if the patient agrees to that.</p> <p>3. Trial subjects-signed documents on advising them and consent obtained in accordance with para 2 shall be placed in the documentation on the study maintained with the investigator.</p> <p>4. If the principal investigator finds out during the study that the subject of trial enrolled in the clinical study does not comply with its criteria, it shall immediately inform the sponsor of that, and upon agreement with the latter it shall remove it from the course of the study.</p> <p>5. The investigator, medical institution as well as the sponsor shall be obliged in the course of the study, and after the completion of the same, to care, in accordance with the appropriate legal regulations of the CR, on the protection of personal data and information on personal conditions of the subjects of trial enrolled in the study.</p> <p style="text-align: center;"><b>VI.</b> <b>Monitoring and control of the course of study</b></p> <p>1. The course and performance of the study will be controlled and supervised by expert institutions or by entrusted employees of the sponsor. The medical institution and investigator will provide access for these employees to all information obtained in the course of the study and as well to the results of laboratory tests, exams and other records on subjects of the clinical trial involved in this study, if completed during the study</p> <p>2. Sponsor's collaborators for monitoring and control shall be employees charged by CRO:</p> <p><b><u>Firm domicile:</u></b> <b>A-Pharma s.r.o.</b> U Albrechtova Vrchu 1252/42 Praha 5, 155 00 Czech Republic</p> <p><b><u>Mailing address:</u></b> A-Pharma s.r.o K Ohradě 528/2 155 00 Praha 5 Czech Republic</p> <p>Id. No.: 61054976 VAT No. CZ61054976</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>IČ: 61054976 DIČ: CZ61054976</p> <p>zastoupená: MUDr. Jindřichem Lahovským telefon: +420 251 081 230 e-mail: lahovsky@a-pharma.cz</p> <p>3. Průběh studie a její výsledky mohou být kontrolovány auditory sponzora. Tím není dotčeno právo kontroly pověřenými pracovníky příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů.</p> <p>4. Subjekty hodnocení musí být poučeny podle čl. V odst. 2 této smlouvy a informovány také o tom, že údaje získané o nich v průběhu studie mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným státním orgánům ČR.</p> <p>5. Sponzor může pověřit kontrolou nebo monitorováním jinou smluvní organizací nebo zaměstnance jiných organizací než je uvedeno v odst. 1 a 2 jen s předchozím písemným souhlasem zdravotnického zařízení a hlavní zkoušející.</p> <p>6. Data získaná při vyšetření pacientů a požadovaná protokolem musí být vložena do dokumentačního listu do 5ti pracovních dnů od jejich vzniku. Laboratorní data musí být datována, podepsána a vyhodnocena zkoušejícím do 48 hodin po doručení, pokud to není možné dříve.</p>	<p>represented by: Jindřich Lahovský, MD phone: +420 251 081 230 e-mail: lahovsky@a-pharma.cz</p> <p>3. The course of the study and its results can be checked also by auditors of the sponsor; this shall not impair the right for inspection by the authorized persons of the appropriate state authorities of the CR and foreign inspection authorities.</p> <p>4. Subjects of the clinical trial must be enlightened according to Article V. par. 2 of this contract and as well informed that the data which will be obtained about them during the course of the study can be also submitted for the purposes of control to the appropriate state control institutions of the Czech Republic.</p> <p>5. The sponsor may entrust other contract company or employees of other companies than it is mentioned in the paragraph 1 and 2 to control and monitor of the study only after the prior written approval from the medical institution and the principal investigator.</p> <p>6. Data received during patient visits have to be entered into eCRF within 5 working days. Laboratory data have to be dated, signed and evaluated by investigator within 48 hours from the delivery if not possible earlier.</p>
<p style="text-align: center;"><b>VII.</b> <b>Ostatní ujednání</b></p> <p>1. Sponzor poskytne bezplatně zdravotnickému zařízení a hlavní zkoušející zkušební lék masitinib AB1010 , který je nezbytný k provedení studie tak, aby mohla být dodržena doba trvání studie předpokládaná v čl. III této smlouvy.</p> <p>2. Sponzorem poskytnuté léčivo, jehož specifikace je uvedena v protokolu o klinické studii [čl. IV odst. 1 písm. b) této smlouvy] použije zkoušející pouze pro provedení klinické studie. Veškerý lék, který nebude použit v rámci studie, vrátí hlavní zkoušející nebo zdravotnické zařízení sponzorovi.</p> <p>3. Zdravotnické zařízení a sponzor se zavazují uschovat veškerou dokumentaci uloženou v řešitelském svazku i dokumentaci vztahující se k subjektům hodnocení nejméně po dobu 15 roků od data ukončení studie, pokud právní předpisy nestanoví delší dobu.</p> <p>4. Sponzor se zavazuje poskytnout zkoušející úplnou</p>	<p style="text-align: center;"><b>VII.</b> <b>Other arrangements</b></p> <p>1. The sponsor will supply the medical institution and principal investigator for free with the study drug masitinib AB1010 which is needed for the performance of the study in such a way that the length of the study as set in Article III hereof can be adhered to.</p> <p>2. Medication, a specification of which is set in the clinical study protocol [Article IV par. 1. letter b) hereof] supplied by the sponsor can be used by the investigator only for the clinical study performance. All study drug which won't be used in the study must be returned by the principal investigator or medical institution to the sponsor.</p> <p>3. The medical institution and sponsor shall undertake to retain all the study documentation kept the research file, as well as the documentation related to the subjects of the study for a period of at least 15 years since the date of study termination, unless the applicable law provides for a longer period.</p>

<p>odbornou informaci o zkušebním léku.</p> <p>5. Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že členem studijního týmu bude farmaceut, který je v pracovním poměru ke zdravotnickému zařízení, a který bude zodpovědný za převzetí hodnoceného léčiva, jeho zkontrolování (jako jiné zásilky – tzn. Není-li zásilka poškozena, v případě zvláštních požadavků na transport, zda byly tyto požadavky splněny), jeho řádné skladování a event. jeho výdej pro účely provádění studie dle příslušných právních předpisů, zejména pak dle § 19, odst. 1, písm. d) vyhlášky č. 226/2008 Sb., v platném znění a dle pokynu SÚKL LEK-12. Zdravotnické zařízení je zodpovědné za řádné plnění uvedených činností farmaceutem. Farmaceut bude provádět veškeré služby při Klinickém hodnocení v souladu se všemi všeobecně přijatými oborovými normami podle toho, jak se uplatňují na monitorování a/nebo řízení klinických zkoušek, přičemž bude vyvinuto veškeré reálně možné úsilí za účelem zajištění přesnosti všech hlášení zpracovávaných pro Sponzora.</p> <p>6. Zdravotní zařízení se zavazuje poskytnout pověřeným zástupcem CRO následující podmínky:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pracovní prostor: pro manipulaci s dokumentací a léky</li> <li>• Poskytnout osobní spolupráci hlavního zkoušejícího nebo jiného lékaře studijního týmu monitoru po dobu minimálně jedné hodiny při každé monitorovací návštěvě.</li> <li>• Opravy v dokumentaci musí být prováděny během monitorovací návštěvy přímo hlavním zkoušejícím nebo lékařskými členy jeho týmu, není přijatelné, aby zásahy do zdrojové dokumentace a opravy klinických údajů, především nežádoucích příhod, vykonával nelékař.</li> <li>• Přístup k internetu</li> <li>• Připojení do všech prostor, kde probíhá klinické hodnocení</li> <li>• Spolupráci pověřeného farmaceuta na provedení kontroly uskladnění studijní medicíny</li> <li>• Hlavní zkoušející se zavazuje vyplnit dokumentačních list (CRF) do 5 pracovních dnů po vyšetření pacienta.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>VIII.</b> <b>Nežádoucí příhody v průběhu studie</b></p> <p>1. Hlavní zkoušející je povinna bezodkladně sdělit sponzorovi jakoukoliv nežádoucí příhodu, jakož i nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení léčivého přípravku v souladu a dle instrukcí daných studijním protokolem. Sponzor se zavazuje toto oznámit Státnímu ústavu</p>	<p>4. The sponsor undertakes to provide to the investigator the complete scientific information on the study medication.</p> <p>5. The medical institution acknowledges that a study team member will be a pharmacist who is an employee of the medical institution, and who will be responsible for taking-over the study drug, the check (like other shipments - ie. Unless shipment is damaged, if special requirements on transport, whether these requirements are met), its proper storage and evtl. its administration for the purposes of the performance of the study in accordance with the relevant legislation, especially according to § 19, paragraph 1, letter d), Decree No. 226/2008 Coll., as amended, and according to instructions of SÚKL LEK-12. The medical institution is responsible for the proper performance of these pharmacist activities. Pharmacist shall perform all services for the Study in accordance with all generally accepted professional standards as applied to the monitoring and/or management of clinical trials and all reasonable efforts will be made to ensure the accuracy of all reports prepared for Sponsor.</p> <p>6. Medical institution commits to provide to representatives CRO entrusted with the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• operating space for handling documentation and drugs</li> <li>• To provide personal collaboration with principal investigator or other persons of study team and monitor for at least one hour at each monitoring visit.</li> <li>• Corrections in documentation must be carried out during monitoring visits directly by investigator, it is not acceptable to interference in source documentation and repair of clinical data especially adverse events conducted paramedical.</li> <li>• Access to the Internet</li> <li>• Access to any premises where undergone clinical evaluation</li> <li>• Cooperation of pharmacist authorized to conduct inspections of storage study medication</li> <li>• Principal investigator shall undertake to ensure the complete documentary case report form (CRF) within 5 working days after the examination of the patient.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>VIII.</b> <b>Adverse events in the course of study</b></p> <p>1. The principal investigator has the duty to convey to the sponsor without delay any unexpected adverse event as well as any side effect which</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>pro kontrolu léčiv a etické komisi zdravotnického zařízení i multicentrické etické komisi, jestliže toto stanoví právní předpisy, a postupovat dále v souladu s právními předpisy.</p> <p style="text-align: center;"><b>IX.</b> <b>Náhrada za poškození zdraví subjektů hodnocení</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sponzor se zavazuje odškodnit zdravotnické zařízení a subjekt klinického hodnocení za jakoukoliv újmu vzniklou v důsledku jeho účasti na klinickém hodnocení včetně usmrcení subjektu hodnocení, které nelze připsat vědomému porušení protokolu, GCP či postupu non lege artis hlavní zkoušející, zkoušejících a ostatních členů studijního týmu. Dále viz příloha 1-C, sekce 3 této smlouvy.</li> <li>2. Sponzor se své povinnosti k náhradě újmy podle výše uvedeného ujednání zproští, prokáže-li, že újma na zdraví (včetně usmrcení) byla způsobena úmyslným jednáním či úmyslným opomenutím zdravotnického zařízení nebo zkoušející dle protokolu, GCP či v souvislosti s postupem non lege artis.</li> <li>3. Sponzor prohlašuje, že v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb. zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení smluvní pojištění odpovědnosti za škodu pro hlavní zkoušející a sponzora, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektů hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektům hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení. Sponzor odpovídá za veškerou škodu, která vznikne porušením této povinnosti. Kopie pojistné smlouvy je uvedena v příloze č. 4 této smlouvy.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>X.</b> <b>Ochrana důvěrných informací</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace poskytnuté sponzorem a vztahující se ke studii nebo studijní dokumentaci; zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace sponzorem označené jako důvěrné. Zdravotnické zařízení a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný než určený v instrukcích sponzora. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví sponzora a budou drženy zdravotnickým zařízením a zkoušející v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zdravotnické zařízení nebo zkoušející prokážou, že</li> </ol>	<p>will appear in the course of clinical trial of the medicinal product. The reporting has to be performed in accordance with, and in adherence with the instructions specified clinical trial protocol. The sponsor is obliged to report it to the State Institute for Drug Control and to the Ethics Committee of the medical institution as well as to the multicentre ethics committee if this is required by law, and take other steps in accordance with the law.</p> <p style="text-align: center;"><b>IX.</b> <b>Compensation for health damages of subjects of clinical trial</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The Sponsor shall reimburse the Medical Institution and subject of clinical trial for any injury caused by participation in clinical trial including killing the clinical trial subject, which are not attributable to conscious protocol and GCP violation, or non lege artis, proceeding of the principal investigator, investigators and other members of study team. For details, see annex 1-C, section 3 of this contract.</li> <li>1. The sponsor is free of duty to compensate the injury according to the above provision, when he proves, that the health damage (including killing) was caused by calculated dealing, or by omission of the medical institution or of the investigator according to protocol, GCP or in accord with non lege artis proceeding.</li> <li>2. The sponsor declares, that according to the act No. 378/2007 Coll., he arranged contractual liability insurance for the whole duration of this clinical trial for the principal investigator and the sponsor, through which provided is also the compensation in case of death of the trial subjects, or in case of damages to the health of the subjects of the trial as a result of the clinical trial. The sponsor shall be responsible for all damage which will occur due to the breaching of such obligation. A copy of the insurance contract is introduced in attachment No. 4 of this contract.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>X.</b> <b>Protection of confidential information</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. For the purposes of this contract, confidential information shall mean all information disclosed by the sponsor and related to the study or studying documentation; it shall particularly include information on the structure, composition, ingredients, formulas, know-how, technical procedures and processes, as well all other information the sponsor designates as confidential. The medical institution and 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</li> </ol>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>se jedná o informace veřejně přístupné. Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit, zdravotnické zařízení nebo zkoušející toto oznámí sponzorovi, jakmile to bude možné. Sponzor, zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na této studii a osoby, jímž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.</p> <p>2. S osobními údaji bude nakládáno podle zákona o ochraně osobních údajů (č. 101/2000 Sb.).</p> <p style="text-align: center;"><b>XI.</b> <b>Vlastnictví výsledků studie, jeho ochrana a publikování výsledků</b></p> <p>1. Výsledek studie je výlučným vlastnictvím společnosti AB Science. Výsledky studie nebo jejich část nebudou zdravotnickým zařízením či zkoušející publikovány bez předchozího písemného souhlasu sponzora. Takový souhlas nebude sponzorem bezdůvodně odepřen. Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují, že publikaci jakékoliv odborné práce o průběhu či výsledcích studie projednají se sponzorem nejméně 60 dnů před předáním publikace do tisku nebo před konáním přednášky.</p> <p>2. Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že žádná odborná publikace k objevům či hodnoceným léčivým přípravkům nesmí být zdravotnickým zařízením nebo zkoušející vydána před podáním žádosti sponzora o patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků studie bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu. O tomto však musí být ze strany sponzora předem informováni.</p> <p style="text-align: center;"><b>XII.</b> <b>Řešení sporů a smírčí řízení</b></p> <p>1. Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí obecně závaznými právními předpisy České republiky.</p> <p>2. Smluvní strany se zavazují při zpracování studie si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit jednáním obvyklým u smluvních stran.</p> <p>3. Při projednávání a rozhodování případných sporů, které nebudou překonány spoluprací podle odst. 2, se budou všechny spory vyplývající z této smlouvy s touto smlouvou související řešit u věcně a místně příslušného soudu v České republice .</p> <p style="text-align: center;"><b>XIII.</b></p>	<p>instructions. The confidential information shall be the exclusive property of the sponsor and shall be kept by the medical institution and investigator in secrecy and at a location intended for such information, except the cases when the medical institution or 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 investigator shall notify such circumstance to the sponsor as soon as possible. The sponsor, medical institution and investigator shall 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.</p> <p>2. Personal data will be treated in accordance with the Act on data protection (No. 101/2000 Coll.).</p> <p style="text-align: center;"><b>XI.</b> <b>Ownership of study results, its preservation and publication of the results</b></p> <p>1. The company AB Science is the exclusive owner of the study result. The medical institution and the investigator have no right to publish study results or their part without the prior written agreement from the sponsor. This agreement won't be withheld unreasonably by the sponsor. The medical institution and the investigator oblige to discuss the publication of any expert work about the course of study or about the results of study with the sponsor at least 60 days before submission of the text for publishing, or before giving a lecture.</p> <p>2. The medical institution and the investigator take at consciousness that no expert publication related to findings or assessed medicinal products can be published by the medical institution or investigator before the sponsor files the patent application if there could be any, considering the results of the study. In any case, they must be informed about this by the sponsor in advance.</p> <p style="text-align: center;"><b>XII.</b> <b>Solving of disputes and arbitration</b></p> <p>1. The contractual parties agree that the legal bearing and conditions arisen from this contract are subjected to the generally applicable law regulations of the Czech Republic.</p> <p>2. The contractual parties oblige to help each other with processing of the study and possible contention and opinion dissimilitude on process and style of work will be solved in the way which is common for the parties.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<b>Finanční vyrovnání</b>	
<p>1. Sponzor se zavazuje uhradit částku za jednotlivé návštěvy dle platebního schématu, které je uvedeno v příloze č. 1-A. Platby budou a to vždy dvakrát do roka – každých 6 měsíců na základě faktury vystavené zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím se splatností 30 dní po ukončení měsíce, v kterém byla faktura vystavená, za návštěvy uskutečněné za příslušný půl rok a zmonitorované CRO a pouze za pacienty vyhodnocené v souladu se studijním protokolem. Náklady lékárny si bude rovněž účtovat nemocnice (lékárna si tedy nebude vydávat separátní fakturu). V případě, že subjekt hodnocení nebude moci dokončit studii (např. z důvodu smrti), zavazuje se sponzor zaplatit zdravotnickému zařízení a hlavnímu zkoušejícímu poměrnou část nákladů vynaložených na provedenou část studie.</p> <p>2. Cestovné náklady budou hrazené pacientům za všechny do e-CRF zadané a monitorem zmonitorované návštěvy pacienta v hotovosti firmou A-Pharma, s.r.o. na základě předcházející platby připsané na účet A-Pharmy s.r.o. firmou AB Science. Hotovost bude předaná Hlavnímu zkoušejícímu na základě podpisu písemného Potvrzení o převzetí. Maximální částka za 1 návštěvu je [REDACTED]</p> <p>3. Celkový rozpočet na klinické zhodnocení je rozdělený mezi Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího. Klinického hodnocení se bude účastnit farmaceut, který bude za svou práci v souvislosti s klinickým hodnocením placen z rozpočtu pro Zdravotnické zařízení. Toto se týká činností související se skladováním, příjem, výdej a kontrola studijního léčiva.—Hlavní zkoušející se zavazuje, že radiolog bude za svou práci v souvislosti s klinickým hodnocením placen z rozpočtu pro Hlavního zkoušejícího.</p> <p>4. Hlavní zkoušející je povinen z jím obdržené částky vypořádat odměnu pro členy svého studijního týmu.</p> <p>5. Sponzor prostřednictvím pověřených pracovníků CRO předá Zdravotnickému zařízení podklady k fakturaci týkající se Zdravotnického zařízení</p> <p>6. Zadavatel uhradí zdravotnickému zařízení jednorázový poplatek [REDACTED] za archivaci studijní dokumentace a materiálů po dobu 15 let od ukončení studie.</p> <p>Faktura je odevzdaná představitelovi zadavatele a adresát faktury je:  <b>AB Science</b>  3 avenue George V  75008 Paris-France</p>	<p>3. Subject-matter related and locally related jurisdiction of the Czech Republic will solve all possible disputes regarding this contract and with this contract related, which will not be surpassed by cooperation according to par. 2 of this Article.</p> <p style="text-align: center;"><b>XIII.</b>  <b>Financial agreements</b></p> <p>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. 1-A hereto, always twice a year – every six months, upon invoice made out by the Medical Institution and PI, with a maturity 30 days after the end of month when the invoice was issued. Invoice will be issued after the approval of all documents needed as a basis for the invoice from the Sponsor. Payments shall be paid for visits which were monitored by CRO, and only for patients evaluated in compliance with study protocol. The costs of pharmacy will be also invoiced by the Medical Institution (therefore the pharmacy will not issue a separate invoice). If the trial subject will not be able to complete the study (eg. by reason of death), the sponsor agrees to pay the medical institution and principal investigator proportion of the costs incurred in carrying out part of the study.</p> <p>2. Travel cost will be paid to patients for all patient visits entered to e-CRF and by CRA monitored in cash by A-Pharma s.r.o. on the basis of previous payment credited to the account of A-Pharma s.r.o.by AB Science. Cash will be passed to Principal Investigator based on the signing of Confirmation of receipt. Maximum amount per 1 visit is [REDACTED]</p> <p>3. Overall budget for clinical trial is divided between the Medical Institution and Principal Investigator. Total budget for clinical trial is divided between Medical institution and Principal Investigator. In Clinical trial will be pharmacist, who will be for his/her work in the context of a clinical trial paid from the budget for the hospital. This concerns activities connected with storing, reception, dispensation and supervision of the study drug. Principal Investigator commits to the radiologist for his work in the context of a clinical trial paid from the budget for the Principal Investigator.</p> <p>4. Principal Investigator will dispatch the amount received for the study between the study team.</p> <p>5. The Sponsor will forward to the Medical Institution by the authorized employees of the</p>

<p>             IČ: 404 384 79941              DIČ: FR 404 384 79941              V případě, že subjekt hodnocení nebude moci dokončit studii (např. z důvodu smrti), zavazuje se zadavatel zaplatit zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu poměrnou část nákladů vynaložených na vykonání části studie.         </p> <p>             Zadavatel nebude hradit zdravotnickému zařízení a hlavnímu zkoušejícímu náklady spojené s vyšetřeními nebo návštěvami vykonanými na pacientech, kteří byli chybně zařazeni.         </p> <p>             Platba podle ods. 1 bude poukázána na účet <b>zdravotnického zařízení</b> vedený v         </p> <p>             IČ: 27085031              DIČ : CZ27085031              Banka: Česká spořitelna, a.s., pobočka Milínská              166, 261 22 Příbram              číslo účtu: 525226379/0800              IBAN: CZ29 0800 0000 0005 2522 6379              BIC: GIBA CZ PX              Specifický symbol: číslo faktury         </p> <p>             Platba poukázána přímo Sponzorem 2x do roka (1x za každých 6 měsíců) za všechny zmonitorované návštěvy CRO na účet <b>Hlavního zkoušejícího</b> vedený v         </p> <p>             Banka: [REDACTED]              číslo účtu: [REDACTED]              Variabilní symbol: [REDACTED]         </p> <p>             DPH vypořádá Sponzor v zemi svého sídla.         </p> <p>             Pokud dojde k přeplatku na platbách podle této smlouvy po ukončení studie, je zdravotnické zařízení, případně Hlavní zkoušející povinný přeplatek vrátit.         </p> <p>             7. Sponzor nebude hradit zdravotnickému zařízení standardní léčbu gemcitabinem.         </p> <p style="text-align: center;"><b>XIV. Ukončení studie</b></p> <p>             1. Studie bude ukončena předáním závěrečné zprávy Hlavnímu zkoušejícímu a zdravotnickému zařízení. O tomto ukončení studie a předání závěrečné zprávy bude podepsán zúčastněnými stranami protokol. Při předčasném ukončení studie sponzor zajistí informaci, jak postupovat v péči o pacienty, kteří se studie právě účastní.         </p> <p>             2. Kterákoliv ze smluvních stran je oprávněna odstoupit od této smlouvy s účinností ode dne doručení druhé smluvní straně, a to v následujících případech:         </p>	<p>             CRO background documents for invoicing concerning the Medical Institution.         </p> <p>             6. The Sponsor will reimburse to the Medical Institution one-time fee in amount of [REDACTED] for archivation of study documentation and materials for period of 15 years after end of the study.         </p> <p>             Invoice is handed over to Sponsor Representative and the Invoice Addressee is:  <b>AB Science</b>              3 avenue George V              75008 Paris – France              Id. No: 404 384 79941              VAT No: FR 404 384 79941              If the subject is not be able to finish the study (for example, because of death), the sponsor obliges to pay to the medical institution and PI the aliquot part of the expenses expounded on the performed part of the study.         </p> <p>             Sponsor will not reimburse Institution and PI for costs associated with exams or visits carried-out on patients who generate screen fail.         </p> <p>             Payment according to par. 1 will be made to the <b>Medical Institution's</b> bank account held at         </p> <p>             Id. No:27085031              VAT No.:CZ27085031              Bank: Česká spořitelna, a.s., Milínská 166, 261 22 Příbram              Account no. : 525226379/0800              IBAN: CZ29 0800 0000 0005 2522 6379              BIC: GIBA CZ PX              Specific symbol: Invoice no.         </p> <p>             Payment will be made directly by Sponzor twice a year (once every 6 months) for all monitored visits monitored by CRO to the <b>Principal Investigator</b>'s bank account held at         </p> <p>             Bank: [REDACTED]              Account number: [REDACTED]              Variable symbol: [REDACTED]         </p> <p>             VAT settled the sponsor in the country of his head quarters.         </p> <p>             If an overpayment in payments hereunder is realized after the end of the study the medical institution, possibly Principal Investigator agrees to reimburse the overpayment.         </p> <p>             7. The Sponsor will not reimburse to the Medical Institution standard gemcitabine therapy.         </p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>a) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy a neodstraní závadný stav ani ve lhůtě 30-ti dnů od doručení výzvy k nápravě;</p> <p>b) pokud ohledně některé smluvní strany bylo zahájeno insolvenční řízení;</p> <p>c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;</p> <p>d) bude-li riziko pro subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno, nebo</p> <p>e) pokud v této smlouvě uvedené či jiné potřebné oprávnění, povolení, souhlas nebo výjimka (vše ohledně tuto smlouvou upraveného klinického hodnocení) je revokováno, jeho platnost suspendována, nebo vyprší-li doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení.</p> <p>3. V ostatních případech lze trvání smlouvy ukončit dohodou nebo výpovědí bez uvedení důvodů, přičemž výpovědní lhůta činí 30 dnů a počíná běžet dnem následujícím po doručení výpovědi druhé smluvní straně.</p> <p>4. V případě, že hlavní zkoušející nebude moci provádět tuto studii, zavazují se smluvní strany poskytnout si veškerou součinnost při hledání nového hlavního zkoušejícího.</p>	<p style="text-align: center;"><b>XIV. Finishing of the study</b></p> <p>1. The study will be finished by handing the closing report to the PI and medical institution. The protocol about finishing this study and handing the closing report will be signed by participating parties. On preliminary finishing the study, the sponsor will provide information about how to care of the patients who are just participating in the study.</p> <p>2. Any of the contractual parties shall be entitled to withdraw from the contract. The cancellation is effective on day of delivery of the notice to the other party; The reasons for it are as follows:</p> <p>a) If any of the contractual parties does not serve any provisions of this contract and does not discharge the bad condition even within a period of 30 days from delivering the appeal for correction;</p> <p>b) If any of the contractual parties is maintained in respect of the Insolvency proceedings;</p> <p>c) In case that any of the contractual parties has lost the license for its operations in this area;</p> <p>d) When the risk for subjects of trial has unreasonably raised, or</p> <p>e) if an 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, the validity of it is suspended, or if the period for which it was issued without the appropriate extension has elapsed.</p> <p>3. In other cases the term of the contract can be terminated by agreement or by giving notice 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.</p> <p>4. In the event that the principal investigator is not able to perform this study, the parties shall undertake to provide to each other all mutual cooperation on seeking the new principal investigator.</p>
<p style="text-align: center;"><b>XV. Závěrečná ustanovení</b></p> <p>1. Tato smlouva je vyhotovena ve 3 stejnopisech, z nichž každá smluvní strana a zkoušející obdrží po jednom.</p> <p>2. Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě.</p> <p>3. V případě nejasností v obou verzích platí česká verze této smlouvy.</p> <p>4. Platnost a účinnost smlouvy nastává dnem podpisu smluvními stranami.</p> <p>5. CRO a sponzor berou na vědomí, že s ohledem na zákon č. 340/2015 Sb., o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů, je Poskytovatel zdravotních služeb povinen tuto smlouvu a její případné dodatky zveřejnit v registru smluv. Takovémuto zveřejnění nepodléhají ty údaje, které tvoří obchodní tajemství některé ze smluvních stran. Za zveřejnění této smlouvy odpovídá poskytovatel zdravotních služeb. Pokud poskytovatel</p>	<p style="text-align: center;"><b>XV. Final provisions</b></p> <p>1. The contract is written in 3 counterparts, each contracting party and the investigator will be given one.</p>

<p>zdravotních služeb nezveřejní tuto Smlouvu v zákonné lhůtě třiceti (30) dní, může být Smlouva zveřejněna CRO či sponzorem.</p> <p>Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.</p> <p>V Paříži</p> <p>Dne _____ (datum)</p> <p>Zadavatel _____ (podpis)</p> <p>V Příbrami</p> <p>Dne _____ (datum)</p> <p>Za Zdravotnické zařízení: MUDr. Stanislav Holobrada</p> <p>_____ (podpis)</p> <p>Prohlášení zkoušející:</p> <p><b>MUDr. Jitka Jakešová</b></p> <p>Přečetl jsem si tuto smlouvu a porozuměl jí a přijímám podmínky a ustanovení, které se vztahují k mé činnosti jakožto zkoušejícího. Dále souhlasím s tím, že zajistím, aby byli všichni spoluzkoušející a pracovníci výzkumu informováni o svých povinnostech vyplývajících z této smlouvy. Dále souhlasím se sběrem, použitím a přenosem mých osobních dat, jak je stanoveno v této smlouvě.</p> <p>Dne _____ (datum)</p> <p>_____ (podpis)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Changes and amendments to this contract shall be only allowed to be made upon agreement, through written addendum to the contract.</li> <li>In case of some inconsistencies in both versions, the Czech version of this contract is valid.</li> <li>Validity and effectiveness of the contract starts at the day of signature by contract parties.</li> <li>CRO and the Sponsor take into account, that in regards to law no. 340/2015 Coll. Of laws, about contract register, as amended, the Medical services provider is obligated to publish this contract and its possible amendments in contract register. This obligation does not fall upon such information, which form business secret of some of the contract parties. Medical services provider is responsible for publishing of this contract. If the Medical services provider will not publish this contract in statute of limitation of thirty (30) days, the contract can be published by CRO or the Sponsor.</li> </ol> <p>In witness whereof the parties have set their signatures.</p> <p>In Paris</p> <p>Date _____ (date)</p> <p>Sponsor _____ (signature)</p> <p>In Příbram</p> <p>Date _____ (date)</p> <p>For the medical institution: Dr. Stanislav Holobrada</p> <p>_____ (signature)</p> <p>The Principal Investigator´s announcement</p> <p><b>Jitka Jakešová, M.D.</b></p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>Přílohy:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Finanční podmínky       <ol style="list-style-type: none"> <li>1-A. Rozpočet studie</li> <li>1-B. Faktura - vzor</li> <li>1-C. Pravidla pro úhradu nákladů za služby, spojené s klinickou studií</li> <li>1-D. Pověření</li> </ol> </li> <li>2. Schválení studie SÚKLEM ze dne 2.7.2015</li> <li>3. Souhlas Etické komise FN ze dne 1.12.2016</li> <li>4. Souhlas Multicentrické EK ze dne 15.10.2014</li> <li>5. Pojištění pacientů</li> <li>6. Informace pro pacienta / Informovaný souhlas pacienta</li> <li>7. Protokol studie</li> </ol>	<p>I have read this contract and I have understood it all and I do accept conditions and provisions which are related to my investigator's activities. I also agree that I will secure that all sub-investigators and all members of the research team are informed of their duties that come from this contract. Next I also accept and agree with the collection and use and transfer of my personal data as it is stipulated in the contract.</p> <p>Date _____ (date)</p> <p>_____ (signature)</p> <p><b>Appendices:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Financial Terms       <ol style="list-style-type: none"> <li>1-A. Payment schedule</li> <li>1-B. Invoice</li> <li>1-C. Rules for costs associated with clinical trial services</li> <li>1-D. Delegation</li> </ol> </li> <li>2. SÚKL study approval dated 2.7.2015</li> <li>3. Agreement of Ethics Committee of medical institution 1.12.2016</li> <li>4. Agreement of Multicentric EC dated 15.10.2014</li> <li>5. Patients' insurance</li> <li>6. Information for Patient / Patient's informed consent</li> <li>7. Study protocol</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## APPENDIX 1

### FINANCIAL TERMS

#### **Study Schedule:**

##### 1. Study Initiation and Completion.

Sponsor will notify the Medical 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 reimburse Medical Institution for Screen Fail according to Appendix 1-A, that means the Sponsor will reimburse 1 out of 3 screening failures, 2 out of 3 screening failures will not be reimbursed.

#### 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.

4.4 Medical Institution will receive an administrative fee of EUR [REDACTED], which will be payable on the basis of an invoice issued after site initiation visit.

4.5 In a case, that in the study the services of the hospital pharmacy (storage, distribution and control of study drug) will be needed, the pharmacy will receive a one-time fee in the amount of EUR [REDACTED].

### 5. Payment Schedule

#### Study fixed costs

5.1 Fixed costs will be reimbursed according to articles 4.4 and 4.5 of this contract.

*Other Study costs*

5.3 Invoices will be issued twice a year – every six months, reflecting per patient cost incurred with qualified patients during the 6 months.

5.4 A final payment reflecting actual cost of the Study will be made, net of previous payments and in the limit set forth in section 4 upon Termination of the Study.

The payment for patients visits invoiced under clause 5.3 to 5.4 above shall be due only for all scheduled and pre-approved extra visits or procedures (corrected for actual work done), subject to: (I) satisfactory Study completion by Institution and Investigator patients visits according the Protocol, (II) satisfactory completion in accordance with the Protocol of all case report forms, (III) resolution of data questions, (IV) reconciliation of drug supplies, and (V) submission to Sponsor of Investigator's final report.

## PŘÍLOHA 1

### FINANČNÍ PODMÍNKY

#### Plán studie:

##### 1. Zahájení studie a její ukončení

Zadavatel uvědomí Zdravotnické Zařízení a Hlavního zkoušejícího o datu zahájení studie.

Studie bude zahájena Zdravotnickým zařízením a Zkoušejícím k datu zahájení studie.

##### 2. Nábor

Předpokládaný počet vhodných randomizovaných pacientů bude minimálně **3**.

Toto číslo nabraných pacientů/subjektů nezahrnuje selhání skríníngu.

##### 3. Definice

3.1 „Vhodný pacient“ je účastník studie, který při vstupu do léčebné části studie splnil všechna zařazovací kritéria a nesplnil žádná vyřazovací kritéria uvedená v protokolu, a který dal písemný informovaný souhlas k účasti.

3.2 „Dokončení“ pacientovy účasti znamená pacienta, který dokončil studii a splnil minimální počet návštěv a vyhověl standardům podle protokolu, požadovaným pro umožnění vyhodnocení a formulář o stavu pacienta (Case report form) byl vyplněný zkoušejícím lékařem a zadavatelem zhodnocený jako dostačující.

3.3 „Vyřazený pacient“ je vhodný pacient, který byl vyřazený ze studie kvůli selhání léčby anebo nežádoucí příhodě, ale jinak splnil minimální počet návštěv a vyhovoval protokolu.

##### 4. Finanční vyrovnání

###### 4.1. *Rozpočet*

Zadavatel souhlasí s podporou studie formou poplatků, uvedených v rozpočtu v Příloze 1-A a podle pravidel definovaných v Příloze 1-C pro návštěvy, procedury a testy plánované podle protokolu.

Platby za vhodné pacienty, vyřazené před dokončením studie, budou založeny na vynaložených nákladech definovaných v Příloze 1-A.

###### 4.2. *Selhání při skríníngu*

Zadavatel uhradí Zařízení náklady za selhání skríníngu v souladu s přílohou 1-A, to znamená, že zadavatel proplatí 1 ze 3 selhání skríníngu, 2 ze 3 selhání skríníngu nebudou propláceny.

###### 4.3 *Jiné*

Zadavatel neuhradí náklady za pacienty, kteří nebudou vyhodnotitelní díky úkonům provedeným v nesouladu s protokolem.



4.4.

Zdravotnickému zařízení náleží administrativní poplatek ve výši █████ EUR, který bude splatný na základě fakturace po iniciační návštěvě.

4.5.

V případě, kdy v rámci studie bude potřeba využít služeb nemocniční lékárny (skladování, příjem, výdej a kontrola studijního léčiva), náleží lékárně jednorázový poplatek ve výši █████ EUR.

## 5. Rozpis plateb

### Fixní náklady na studii

5.1 Fixní náklady budou hrazeny dle článků 4.4 a 4.5 smlouvy.

### Jiné náklady na studii

5.3 Faktury budou vydávány dvakrát do roka - každých 6 měsíců podle nákladů na jednotlivé vhodné pacienty z předešlého půlroku.

5.4 Konečná platba podle skutečných nákladů na studii bude vykonána bez zahrnutí předešlých plateb a do limitu, nastaveného v části 4 ke dni ukončení studie.

Platby za návštěvy pacientů fakturované podle odstavce 5.3 až 5.4 budou splatné až za všechny plánované anebo předem schválené návštěvy, vykonané navíc a procedury (upravené podle skutečně vykonané práce), podléhající: (I) vyhovujícím dokončení studie návštěvami pacientů a Zařízením podle Protokolu, (II) vyhovujícím vyplnění všech formulářů o stavu pacienta (Case Report Form) v souladu s Protokolem, (III) vyřešení nesrovnalostí v datech, (IV) inventarizace množství studijního léku a (V) podání závěrečné zprávy od Zkoušejícího Zadavateli.

**Appendix 1-A – AB12005 - PAYMENT SCHEDULE – TOTAL COST PER PATIENT FOR HOSPITAL/ Příloha 1-A– AB12005 – PLATEBNÍ SCHÉMA – CELKOVÁ ČÁSTKA ZA PACIENTA PRO ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ**

AB12005 - rozpočet za pacienta / <u>budget per patient</u>	Před léčebné období / <i>Pre-treatment period</i>		Léčebné období / <i>Treatment period</i>				Konec období léčby / <i>End of treatment period</i>	Následné sledování / <i>Follow up</i>	NÁKLADY AB SCIENCE / <i>AB SCIENCE COST</i>			
	Screening	Baseline W0 <sup>(1)</sup>	W1 W2 W3 W5 W6 W7 W10	W4 W8 W16 W24 W32 W40 W48	W12 W20 W28 W36 W44	Každých 8 týdnů po T48* / <i>Every 8 weeks after W48*</i>	Závěrečná návštěva / <i>Final visit</i>	Přežití (každých 8 týdnů po ukončení studie)* / <i>Survival (every 8 weeks after end of study)*</i>	Celkový počet / <i>Total number</i>	Nemocnice (40% celkového rozpočtu) / <i>Hospital (40% of overall budget)</i>	Studijní tým (60% celkového rozpočtu) / <i>Study Team (60% of overall budget)</i>	Celkové náklady (nemocnice + PI) v € / <i>Total cost (Hospital + PI) in €</i>
Screeningová návštěva (1 ze 3 selhání screeningu bude plně proplaceno, 2 ze 3 selhání screeningu nebudou proplaceny) / <i>Visit Screening (1 out of 3 screening failures fully reimbursed, 2 out of 3 screening failures will not be reimbursed)</i>	1								1	██████	██████	██████
Návštěva Baseline / <i>Visit Baseline</i>		1							1	██████	██████	██████
Studijní návštěva T1, T2, T3, T5, T6, T7, T10 / <i>Treatment Visit W1, W2, W3, W5, W6, W7, W10</i>			7						7	██████	██████	██████
Studijní návštěva T4, T8, T16, T24, T32, T40, T48 / <i>Treatment Visit W4, W8, W16, W24, W32, W40, W48</i>				7					7	██████	██████	██████
Studijní návštěva : T12, T20, T28, T36, T44 / <i>Treatment Visit : W12, W20, W28, W36, W44</i>					5				5	██████	██████	██████

Smlouva se zdravotnickým zařízením

Hospital contract

Návštěva každých 8 týdnů po T48* / Visit every 8 weeks after W48*						1		
Závěrečná návštěva / Final visit							1	
Následné sledování (telefonát)** / Follow up (phone call)**								1
Odměna pro studijní sestry - zde uvedená částka za jednu návštěvu, ta bude proplácena za každou provedenou návštěvu / Reward for study nurses - here is stated sum for one visit, and this sum will be reimbursed for every performed visit								
DNA analýza (analýza tumoru) - volitelné / DNA analysis ( analysis of tumor) - optional		1						
EKG / ECG		1	1 (každých 12 týdnů (every 12 weeks)***			1		
Dipstick na moč (dipsticky budou dodány zadavatelem) / Urinalysis - Dipstick (Dipsticks will be provided by the Sponsor)	1	1	7	5	1	1		
CT sken (břícho-pánev-hrudník) / CT scan (abdo, pelvic, chest)		1	6 <sup>(3)</sup>		1	1		
Popis CT skenu (břícho-pánev- hrudník) - vypláceno PI, která z toho vyplatí příslušného radiologa / Description of CT scan (abdo, pelvic, chest) - reimbursed to PI, who will provide this sum to the respective radiologist		1	6 <sup>(3)</sup>		1	1		
BNP nebo pro-BNP / BNP or pro-BN		1						
Hladina sérového CA 19-9 / Level of serum CA 19-9		1	7		1	1		
INR, PTT, PT		1				1		
Analýza: LDH, celkový bilirubín, GGT, AST, ALT, AP / Analysis: LDH, total bilirubine, GGT, AST, ALT, AP	1							
Hematologická analýza / Hematological analysis	1		7					
Biochemická analýza / Biochemical analysis	1							

1	████	████	████
1	████	████	████
1	████	████	████
1	██	████	████
1	████	████	██
3	████	████	████
16	████	████	████
9	████	██	████
9	██	████	████
1	████	██	████
10	████	██	████
2	████	██	████
1	████	██	████
8	████	██	████
1	████	██	████

Těhotenský test: Screening, T0 a závěrečná návštěva (Beta-HCG) / <i>Pregnancy test: Screening, W0 and final visit (Beta-HCG)</i> <sup>(2)</sup>	1	1	Kdykoliv v případě těhotenství nebo abnormálních menstruačních cyklů**** / <i>Anytime in case of pregnancy or abnormal menstrual cycles****</i>	1	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	--

3				
<u>Celkem /</u>				
<u>Total</u>				

\*Každá další návštěva 'Každých 8 týdnů po T48' a všechna studijní vyšetření vykonávané během této návštěvy budou hrazeny ve zde uvedené výši / *All additional visits 'Every*

*8 weeks after W48' and all study examinations done during this visit will be reimbursed in a sum stated here.*

\*\*Každé další následné sledování (telefonát) bude hrazeno ve zde uvedené výši / *Every additional Follow up (phone call) will be reimbursed in a sum stated here.*

\*\*\*Každé další EKG bude hrazeno ve zde uvedené výši / *Every additional ECG will be reimbursed in a sum stated here.*

\*\*\*\*Každý další těhotenský test bude hrazen ve zde uvedené výši / *Every additional pregnancy test will be reimbursed in a sum stated here.*

**Lékárna / Pharmacy**

Screening (jednou za studii) / <i>Screening (once in study)</i>	1						
Příjem zásilky do nemocniční lékárny (zde cena za 1 zásilku) / <i>Shipment receipt to pharmacy (here price for 1 shipment)*</i>	-						
Dispensace masitinibu / placebo na oddělení (zde cena za 1 dispenciaci) / <i>Dispensation of masitinib / placebo to department (here price for 1 dispensation)*</i>	-	1	1 (W8)	Každých 8 týdnů / <i>Every 8 weeks</i>			
Gemcitabin - standardní léčba - NENÍ PROPLÁCENA / <i>Gemcitabine - standard treatment - NOT REIMBURSED</i>	-						
Dispensace a příprava standardní léčby (Gemcitabin) - NENÍ PROPLÁCENO / <i>Dispensation and preparation of standard treatment (Gemcitabine) - NOT REIMBURSED</i>	-						

1				
1				
1				
1				
1				

\*Každá další jednotka z těchto položek bude uhrazena ve zde uvedené výši. / *Every other unit of these items will be reimbursed in a sum listed here.*

**Administrativní poplatek - smlouva a archivační poplatek / Administrative fee - Contract and Archiving fee**

Poplatek za administrativní zpracování klinické studie / <i>Administrative processing fee of Clinical study</i>								
Poplatek za archivaci / <i>archiving fee</i>								

1	██████	████	██████
1	██████	████	██████

██████

- (1) Additionally haematology and /or biochemistry should be performed before gemcitabine and Folfiri infusion according to SPCs; the results can be used for respective patients visits if done within 2 days of the visit
- (2) In addition, in case of suspected pregnancy or abnormal menstrual cycles, a pregnancy test should be performed at any other patient visit
- (3) CT Scan at W4 is not required
- (4) RNA analysis (blood) in order to check inclusion/exclusion criteria N°2 – Availability of results : from 2 to 7 days
- (5) In case a 12-Lead ECG has been performed within two weeks prior to Baseline, it may serve as baseline ECG.
- (6) If Baseline visit occurs more than seven days after Screening Visit
- (7) after 2nd randomization, visits with biochemical and hematology examination should be every week after 1st cycle (after administration of irinotecan)

**Appendix 1-B – INVOICE**

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

**INVOICE TO AB SCIENCE FOR STUDY N° AB12005**

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: \_\_\_\_\_

Amounts in the budget are without VAT. Service recipient, AB Science agrees to settle value added tax in their country of domicile, in France.

**Příloha 1-B – FAKTURA**

Pro všechny faktury vydané k této studii musí být použit tento formulář:

FAKTURA PRO STUDII ČÍSLO: AB12005 SPOLEČNOSTI AB SCIENCE

Název zařízení:

Adresa zařízení:

Číslo faktury: \_\_\_\_\_ Datum vystavení: \_\_\_\_\_

Jméno a číslo pacienta ve studii, za něž jsou platby požadovány: \_\_\_\_\_

Vykonané procedury, za něž jsou platby požadovány (vyplňte vhodná políčka)

Vykonané procedury, za něž jsou platby požadovány (vyplňte vhodná políčka)

Číslo návštěvy / Procedura	Datum návštěvy	Cena (EUR)

Celková částka: € \_\_\_\_\_

Schválení zkoušejícího: \_\_\_\_\_

Vyplněnou fakturu odešlete k rukám: Mr Alain Mousy, CEO  
AB Science - 3, Avenue George V - 75008 Paris, France

Pokyny k platbě: Název banky: \_\_\_\_\_  
Adresa banky: \_\_\_\_\_  
SWIFT kód: \_\_\_\_\_  
Číslo účtu: \_\_\_\_\_  
Název účtu: \_\_\_\_\_  
IBAN: \_\_\_\_\_

**Uvedené částky v rozpočtu jsou bez DPH. Příjemce služby, AB Science  
Se zavazuje vypořádat daň z přidané hodnoty v zemi svého sídla, tedy ve Francii.**

## 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 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

## Příloha 1-C

### PRAVIDLA PRO ÚHRADU NÁKLADŮ ZA SLUŽBY, SPOJENÉ S KLINICKOU STUDIÍ

Toto prohlášení vysvětluje pravidla pro definování služeb, spojených s klinickým hodnocením, které hradí AB Science a které hradí Zařízení.

#### 1 Úhrada nákladů za medicínské produkty

Rozlišují se dva typy medicínských produktů v souvislosti s klinickým zkoušením: Výzkumný medicínský produkt (Investigational Medicinal Product, IMP) a nevýzkumný medicínský produkt (Non Investigational Medicinal Product, NIMP).

- Výzkumné medicínské produkty jsou definované jako „farmaceutická forma aktivní látky anebo placebo, které se testuje anebo se používá jako reference v klinickém hodnocení, včetně produktů schválených k prodeji, ale použitých anebo zapojených (přimíslených anebo zabalených) ve formě jiné než je schválená forma, anebo použitá pro neschválenou indikaci, anebo použitá ve smyslu získávání dalších informací o schválené formě“.
- Jiné medicínské produkty, které nejsou IMP, jsou definované jako „nevýzkumné medicínské produkty“ (NIMP). Zahrnují medicínské produkty jako konkomitantní a/anebo záchrannou/únikovou medikaci:
  - pro preventivní, diagnostické nebo terapeutické účely a/anebo
  - pro zajištění dostatečné péče o subjekt

Společnost AB Science uhradí pouze náklady za výzkumné medicínské produkty. Nevýzkumné medicínské produkty nebudou hrazeny společností AB Science.

#### 2 Úhrada nákladů za jiné než medicínské produkty

S klinickým hodnocením jsou spojeny další náklady, jmenovitě náklady na výzkum, podpůrné náklady a náklady na léčbu.

**Výzkumné náklady** jsou náklady za samotný výzkum a vývoj. Zahrnují náklady na sběr dat a analýzu a jiné aktivity, nutné k zodpovězení dotazů, kterých se týká výzkum a vývoj. Mohou zahrnovat platy a nepřímé náklady na zaměstnance, vykonávajících výzkum a vývoj. Společnost AB Science uhradí všechny tyto náklady.

**Podpůrné náklady** jsou dodatečné náklady na péči o pacienta, spojenou s výzkumem, která skončí s činností, týkající se výzkumu a vývoje, i když se bude v poskytování péče o pacienta pokračovat. Tyto zahrnují např.: krevní testy navíc, mimořádnou hospitalizaci, speciální dohled a čas lékaře navíc. AB Science uhradí všechny podpůrné náklady.

**Léčebné náklady** jsou náklady na léčbu pacienta, které budou nadále vznikat, pokud bude nadále potřebná péče o pacienta i po skončení předmětu vývoje a výzkumu. Pokud se bude péče o pacienta lišit od standardní léčby daného stavu (například: experimentální léčba anebo služby v místě odlišném od místa, kde by byla péče normálně poskytnuta), rozdíl mezi léčebnými náklady a náklady na „standardní léčbu“ (pokud existuje) může být nazván „Náklady na léčbu navíc“, ale i tak je součástí léčebných nákladů.

Společnost AB Science nebude hradit Léčebné náklady.

Společnost AB Science bude hradit náklady za "Náklady na léčbu navíc" (přesčas za návštěvu, dodatečná vyšetření k standardní léčbě).

### 3 Úhrada nákladů spojených s léčbou komplikací

#### 3.1 Definice

Rozlišujeme čtyři typy léčby komplikací.

- **Léčba komplikací spojených s onemocněním:** komplikace hlášené jako související s přirozenou příčinou onemocnění anebo jeho progresu.
- **Léčba komplikací spojených se standardní péčí:** komplikace hlášené jako související se standardní léčbou
- **Léčba komplikací spojených se zanedbáním péče o pacienta:** komplikace, které vzniknou zanedbáním péče studijního týmu Instituce při léčbě pacienta.
- **Léčba komplikací spojených s masitinibem nebo procedurami danými protokolem:** komplikace hlášené jako výhradně způsobené masitinibem a nespojené s onemocněním anebo kontrolním lékem anebo nedbalostí

Společnost AB Science nebude hradit náklady spojené s léčbou komplikací spojených s onemocněním, standardní péčí nebo zanedbáním péče o pacienta.

Zadavatel uhradí opodstatněné náklady na léčbu komplikací spojených s masitinibem nebo procedurami danými protokolem.

Postup podrobně popsáný v odstavci I. 3.2 níže bude uplatněn při rozhodování, zda je léčba komplikací opodstatněná a hrazená nebo nehrazená zadavatelem.

#### 3.2 Postup

- Krok 1: Komplikace bude společností AB Science hlášet zkoušející.
- Krok 2: Jsou-li hlášeny komplikace výlučně v souvislosti s onemocněním anebo jako výsledek standardní péče, potom nebudou náklady spojené s léčbou komplikací hrazeny společností AB Science.
- Krok 3: Pokud původ komplikace nebude zdokumentován jako důsledek onemocnění nebo podávání kontrolního léku, ale jako důsledek podávání masitinibu anebo procedur daných protokolem, tak:
  - 3.1: Zkoušející oznámí společnosti AB Science, v rámci časových možností, odhadovaný rozpočet na léčbu komplikací.

**APPENDIX 1-D**

**DELEGATION**

AB Science authorizes **A-Pharma s.r.o.**, K Ohrade 528/2, 155 00 Prague 5, Czech Republic, to activities with regard to the above mentioned study protocol:

**PŘÍLOHA 1-D**

**POVĚŘENÍ**

Společnost AB Science zplnomocňuje **A-Pharma s.r.o.**, K Ohrade 528/2, 155 00 Prague 5, Czech Republic, k výkonu činností souvisejících s výše uvedeným studijním protokolem.