

TRIPARTITE AGREEMENT

on the arrangement of the Clinical Trial Acti-INSP-001

between

Activaero GmbH
Wohraer Strase 37,
35285 Gemuenden/Wohra, Germany

VAT ID: DE194798380

Identification number in companies registrar:
HRB4102

represented by Mr. Axel Fischer

hereafter referred to as „Sponsor“,

and Faculty Hospital F. D. Roosevelta Banska
Bystrica, Namestie L. Svobodu 1, 975 17
Banska Bystrica, Slovakia

hereafter referred to as „Institution“

represented by

MUDr. Vladimir Balaz, PhD

and MUDr. Milan Gablas

hereafter referred to as
„Investigator“

the Sponsor, Institution and investigator
hereinafter referred to together only as the
„**Contracting Parties**“

Preamble

Activaero GmbH as sponsor intends to undertake a clinical trial with the investigational product D,L-lysine acetylsalicylate-Glycine. The contracting party (Institution) will cooperate in this clinical trial as a study site. The study will be performed under direction of **MUDr. Milan Gablas**

who will be the responsible principal

TROJSTRANNÁ ZMLUVA

o zabezpečení klinického skúšania Acti- INSP-001

medzi nasledujúcimi stranami:

Activaero GmbH
Wohraer Strase 37,
35285 Gemuenden/Wohra, Nemecko

DIČ: DE194798380

Identifikačné číslo obchodnom registri:
HRB4102

zastúpená pánom Axelom Fischerom

ďalej len „zadávateľ“

a Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D.
Roosevelta Banská Bystrica, Námestie L.
Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica,
Slovenská republika

ďalej len inštitúcia“

zastúpené

MUDr. Vladimírom Balážom, PhD

a MUDr. Milan Gablas

ďalej len „skúšajúci“

Zadávateľ, zdravotnícke zariadenie a
skúšajúci ďalej spoločne len „**zmluvné
strany**“

Preambula

Spoločnosť Activaero GmbH ako zadávateľ plánuje realizovať klinické skúšanie skúšaného produktu D,L-lyzín-acetylsalicylát-lyzínu. Zmluvné strany (inštitúcia a skúšajúci) sa tohto klinického skúšania zúčastnia ako študijné centrum a skúšajúci. Štúdia bude realizovaná pod vedením **MUDr. Milana Gablasa**

Institution and Investigator Agreement Acti-INSP-001 2013-01-23	Zmluva so zdravotníckym zariadením a skúšajúcim Acti-INSP-001 23. 01. 2013
--	---

investigator in the study site, hereafter referred to as Investigator.

1. Subject of Agreement

Subject of this agreement is the completion and documentation of the clinical study

A randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled Phase II study to evaluate the safety and efficacy of two inhaled LASAG regimens and Placebo, applied three times daily in adult hospitalized patients with acute serious influenza

according to the study protocol of the Sponsor for the study Acti-INSP-001, Version 2.2 , dated on 19-October-2012 The study protocol including its appendices provides the base of this agreement and may not be changed or amended without prior mutual agreement and with the approval of the Sponsor (Amendments). Sponsor/CRO is obliged to inform Institution and Investigator about the changes and amendments in the study protocol. The arrangements determined in the study protocol and in any approved amendment are substantial and binding.

2. Legal Base

This clinical study will be carried out in compliance with the Act Nr. 362/2011 Coll., as amended, and other applicable laws and regulations of the Slovak Republic and according to the standards of Good Clinical Practice (GCP) as defined in the harmonized ICH guideline (CPMP/ICH/135/95), the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council, dated on April 4, 2001, and the Directive 2005/28/EG of the Commission of the European Communities, dated on April 8, 2005.

Furthermore the recommendations of the World Medical Association on Biomedical Research, issued in 1964 in the Declaration of Helsinki, last revised in 2000 in Edinburgh (with additional clarifications in Washington 2002, Tokyo 2004 and Seoul 2008), apply.

ktorý bude hlavným zodpovedným skúšajúcim v študijnom centre (ďalej len „hlavný skúšajúci“).

1. Predmet zmluvy

Predmetom tejto zmluvy je vykonanie a zdokumentovanie klinického skúšania

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy II, s paralelnými skupinami, hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť dvoch inhalovaných dávok LASAG-u a placeba, aplikovaných trikrát denne dospelým pacientom hospitalizovaným s akútnou závažnou chrípkou

podľa študijného protokolu sponzora štúdie Acti-INSP-001, verzia 2.2, zo dňa 19-Októbra-2012. Protokol štúdie, vrátane jeho dodatkov, predstavuje podklad tejto zmluvy, ktorý nie je možné meniť alebo dopĺňať bez predchádzajúcej vzájomnej dohody a súhlasu sponzora (Dodatky). Zadávatel/CRO má povinnosť informovať zdravotnícke zariadenie o zmenách a dodatkoch v protokole štúdie. Opatrenia uvedené v študijnom protokole a prípadných schválených dodatkoch sú zásadné a záväzné.

2. Právny základ

Toto klinické skúšanie bude vykonané v súlade so Zákonom č. 362/2011, Z.z., v znení neskorších predpisov a ostatnými aplikovateľnými zákonmi a nariadeniami Slovenskej republiky a podľa štandardov Správnej Klinickej Praxe (GCP) ako sú definované v harmonizovaných pokynoch ICH (CPMP/ICH/135/95), Smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/EC z dňa 4. apríla 2001 a v Smernici Komisie Európskeho spoločenstva 2005/28/EG z dňa 8. apríla 2005.

Okrem toho pre dané skúšanie platia odporúčania Svetovej zdravotníckej asociácie pre biomedicínsky výskum, vydané v roku 1964 v Helsinskej deklarácii, s posledným dátumom úpravy v roku 2000 v Edinburghu (s dodatočnými objasneniami z Washingtonu 2002, Tokia 2004 a Soulu 2008).

3. Qualification of the Study Site

The Institution agrees to perform this clinical study and will cooperate with the Investigator and the designated study team, being employees of the hospital, for the purposes of the clinical study. The Institution will provide the hospital premises, equipment and materials which are appropriate for the performance of the study.

The patient population of the Institution comprises an adequate number of patients with the indication required by the study protocol and the Investigator will be free to offer participation to patients suitable for recruitment.

4. Qualification of the Investigator

The Investigator will provide evidence of his qualification by means of an up to date scientific curriculum vitae which certifies adequate experience in carrying out clinical trials. The Investigator is obliged to perform the procedures required by the study protocol either himself or to delegate them to qualified personal. The Investigator will instruct the staff involved according to the study protocol and will in particular point on legal requirements applicable for clinical trials as mentioned above. Personal data sheets must be provided to Sponsor for all team members with responsible function in the conduction of this study.

5. Contract Research Organisation

Assistance and support in the management of this clinical trial will be provided by the following Contract Research Organisation (CRO) authorised by the Sponsor:

Leading Clinical Research, a.s.
Organizational unit Slovakia
Seberiniho 1
821 03 Bratislava, Slovakia
Tel.: +421 (0)2 20 862 464
Fax: +421 (0)2 321 44 0 55

hereafter called CRO

6. Time Schedule

Patient recruitment is planned for the period of January 2013 up to April 2013. Duration of

3. Kvalifikácia študijného centra

Inštitúcia sa zaväzuje realizovať toto klinické skúšanie a spolupracovať s hlavným skúšajúcim a určeným výskumným tímom, zloženým zo zamestnancov nemocnice. Inštitúcia zabezpečí nemocničné priestory, vybavenie a materiál, ktorý je potrebný na vykonanie štúdie.

Súbor pacientov inštitúcie predstavuje dostatočný počet pacientov s indikáciou požadovanou protokolom štúdie a hlavný skúšajúci bude môcť ponúknuť účasť v skúšaní vhodným pacientom podľa vlastného uváženia.

4. Kvalifikácia skúšajúceho

Skúšajúci predloží dôkazy o svojej kvalifikácii prostredníctvom aktuálneho profesného životopisu, ktorý potvrdzuje adekvátne skúsenosti s realizáciou klinického skúšania. Skúšajúci je povinný vykonávať postupy požadované protokolom štúdie buď sám/sama, alebo nimi poveriť kvalifikovaných pracovníkov.

Hlavný skúšajúci bude inštruovať zúčastnený personál v súlade s protokolom štúdie a s ohľadom na zákonné požiadavky. Zadávatelovi musia byť predložené aj profesné životopisy všetkých zúčastnených členov tímu so zodpovednými funkciami v priebehu tejto štúdie.

5. Zmluvná výskumná organizácia

Asistenciu a podporu riadenia tejto klinickej štúdie zabezpečí nasledujúca Zmluvná výskumná organizácia (CRO), autorizovaná zadávateľom:

Leading Clinical Research, a.s.
Organizačná zložka Slovensko
Seberiniho 1
821 03 Bratislava, Slovensko
Tel.: +421 (0)2 20 862 464
Fax: +421 (0)2 321 44 0 55

ďalej len CRO.

6. Harmonogram

Nábor pacientov je plánovaný na obdobie od Januára 2013 do Apríla 2013. Trvanie

treatment/follow-up per patient will be 28 to 29 Days; therefore the end of the clinical part of the study is expected for May 2013.

At least 4 eligible patients should be enrolled in the Study by the Investigator during the treatment phase (starting approximately January 2013) to achieve appropriate number of evaluate cases. The recruitment period is determined by the number of epidemiological occurrences of the investigated indications. Study Investigator will make efforts to enroll patients during this period

7. Preconditions for Study Start

Precondition for the start of the study is its approval by the State Institute for Drug Control. Patient recruitment in the study site may only start on condition that the competent ethics commission has given its favourable opinion to the clinical study and the Institution's/Investigator's participation.

Sponsor/CRO will not deliver any study medication to the study site unless confirmation is available that the above mentioned demands are met.

8. Patient Information and Informed Consent

The Investigator will inform the patients and obtain their consent to participate in the clinical trial in accordance with the valid laws of the Slovak Republic and the recommendations of GCP. The patient's consent will be documented on the informed consent form prior to his/her inclusion into the study. No study related examinations may be performed unless a patient has given his/her written informed consent before. For patients who have not been informed and/or have not given their written informed consent, neither CRO nor Sponsor will take any responsibility.

The Investigator will enter the patient's study participation in the medical records/medical file and inform the general practitioner and other attending physicians if the patient agrees to that.

9. Insurance

For all patients included in the study an insurance cover has been effected by the Sponsor in the insurance company GENERALI

liečby/následného obdobia pre každého pacienta bude 28-29 dní, preto sa koniec klinickej časti štúdie očakáva v Máji 2013. V období liečby by mal skúšajúci do štúdie zaradiť aspoň 4 vhodných pacientov (počnúc približne v januári 2013), aby bol dosiahnutý potrebný počet hodnotiteľných prípadov. Obdobie náboru je dané počtom epidemiologických výskytov skúmaných indikácií. Skúšajúci vykonávajúci štúdiu sa vynasnaží v tomto období zaradiť pacientov.

7. Podmienky začatia štúdie

Podmienkou zahájenia skúšania je jej schválenie Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv. Nábor pacientov v študijnom centre sa môže začať len pod podmienkou, že príslušná etická komisia udelí súhlasné stanovisko ku klinickému skúšaní a účasti inštitúcie/hlavného skúšajúceho.

Sponzor/CRO doručí študijnú medikáciu na študijné centrum až po získaní potvrdenia o splnení vyššie uvedených požiadaviek.

8. Informácie pre pacientov a informovaný súhlas

Hlavný skúšajúci musí informovať pacientov a získať ich súhlas s účasťou v klinickom skúšaní štúdiu v súlade s platnými zákonmi Slovenskej republiky a odporúčaniami GCP. Súhlas pacienta musí byť zdokumentovaný na formulári informovaného súhlasu ešte pred jeho zaradením do štúdie. Žiadne, so štúdiou súvisiace vyšetrenia, nebude možné vykonať, pokiaľ pacient neudelil písomný informovaný súhlas. Za pacientov, ktorí neboli informovaní a/alebo neudelili písomný informovaný súhlas, nenesie CRO ani sponzor žiadnu zodpovednosť.

Hlavný skúšajúci zaznamená účasť pacienta v štúdiu do zdravotných záznamov/karty pacienta a v prípade súhlasu pacienta informuje aj všeobecného lekára a ďalších ošetrojúcich lekárov.

9. Poistenie

Pre všetkých pacientov zahrnutých do štúdie je uzavreté poistné krytie zadávateľa v poisťovni GENERALI SLOVENSKO

Institution and Investigator Agreement Acti-INSP-001 2013-01-23	Zmluva so zdravotníckym zariadením a skúšajúcim Acti-INSP-001 23. 01. 2013
--	---

SLOVENSKO POISTOVNA, a.s., Lamacska cesta 3/A, 84104 Bratislava Slovak Republic no 2400214679, in accordance with the legal regulations.

Insurance coverage refers to all patients participating in the clinical trial and to any health damages caused by the applied study medication or by procedures performed on the body of the insured person in connection with the clinical study.

The Investigator will inform all patients about their obligations arising from the general insurance conditions. The Investigator is obliged to notify immediately any suspicious injuries/claims to the Sponsor's project manager.

10. Liability

The sponsor and the investigator shall be responsible for the damages inflicted in connection with the execution of a clinical trial.

Institution will be liable for damages arising out of or in connection with a violation of the provisions of this Agreement and/or of any duties resulting from this Agreement in compliance with the regulations and Sponsor's guidelines.

Investigator bears responsibility in case of intentional and negligent violation of obligations agreed to in this contract and/or of written instructions of the Sponsor.

POIŠŤOVŇA, a.s., Lamačská cesta 3/A, 84104 Bratislava Slovenská republika č. 2400214679, v súlade so zákonnými nariadeniami.

Poistné krytie platí pre všetkých pacientov, ktorí sa zúčastňujú klinického skúšania, a na všetky zdravotné poškodenia spôsobené aplikovanou študijnou medikáciou alebo postupmi vykonávanými na tele poistenej osoby v súvislosti s klinickým skúšaním.

Hlavný skúšajúci bude informovať všetkých pacientov o ich povinnostiach vyplývajúcich zo všeobecných poistných podmienok. Hlavný skúšajúci je povinný okamžite oznámiť projektovému manažérovi zadávateľa všetky prípadné podozrivé zranenia/nároky.

10. Zodpovednosť

Zadávateľ a zkušajúci ponesú zodpovednosť za škody spôsobené v súvislosti s výkonom klinického skúšania.

Inštitúcia zodpovedá za škody vyplývajúce z porušenia podmienok tejto zmluvy a/alebo akýchkoľvek povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy v súlade s predpismi a pokynmi zadávateľa.

Skúšajúci nesie zodpovednosť v prípade úmyslného porušenia a zanedbania povinností ujednaných v tejto zmluve a/alebo pokynov zadávateľa.

11. Serious Adverse Events

Serious adverse events (SAE) experienced in the course of the study need to be evaluated without delay in the interest of the study patients. Therefore, the Investigator must notify such events immediately to the responsible representative of the CRO as well as to the Sponsor. Further procedures, the definition of SAE, details on notification including communication data are specified in the study protocol.

The Investigator, or an other delegated member of the study team, will immediately inform the corresponding health insurance company about occurrence of sSAE in patients.

12. Monitoring / Audits / Inspections

The Institution and Investigator consents to regular visits by authorized staff of CRO (Clinical Research Associates, CRAs). The first visit will take place shortly after inclusion of the first patient (normally within 14 days). A reasonable amount of time will be set aside by the Investigator for these visits. The CRAs will be authorized to view the clinic, practice and laboratory facilities during their visits. They will check the data entered in the case report forms (CRFs), will compare these entries with the original data in the medical records of the patient to validate the findings (source data verification). For this purpose the Institution/Investigator will allow access to the patient's medical file.

Such controls may also be performed within the scope of an audit initiated by the Sponsor or an inspection by the representative of the State Institute for Drug Control or foreign regulatory authority. Normally audits or inspections are carried during the study, but they may also be demanded by the regulatory authorities after completion of the clinical trial. The Institution/Investigator is obliged to inform Sponsor/CRO promptly of any notification of an inspection by the regulatory authorities.

Prior to enrolment in the study, each patient must be informed and give his/her consent

11. Závažné nežiadúce udalosti

Závažné nežiadúce udalosti (SAE) pozorované v priebehu štúdie musia byť bezodkladne prešetrené v záujme pacientov zúčastnených na štúdiu. Preto musí hlavný skúšajúci o takýchto skutočnostiach bezodkladne informovať zodpovedného zástupcu CRO aj sponzora. Ďalšie postupy, definícia SAE a podrobnosti o upovedomení vrátane komunikovaných údajov sú uvedené v študijnom protokole.

Skúšajúci, alebo iný ním poverený člen študijného tímu je povinný bezodkladne informovať aj príslušné zdravotné poisťovne o výskyte SAE u pacientov.

12. Monitoring / Audity / Inspekce

Inštitúcia a skúšajúci súhlasia s pravidelnými návštevami autorizovaných pracovníkov CRO (Monitorov klinického skúšania –CRA). Prvá návšteva sa usutoční krátko po zaradení prvého pacienta (zvyčajne do 14 dní). Na tieto návštevy si musí hlavný skúšajúci vyhradiť primerané množstvo času. CRA budú počas svojej návštevy oprávnení na obhliadku kliniky, postupov a laboratórnych zariadení. Skontrolujú údaje zadané do záznamových formulárov účastníka klinického skúšania (CRF), porovnajú tieto záznamy s pôvodnými údajmi v zdravotných záznamoch pacienta a overia nálezy (overenie zdrojových údajov). Na tento účel inštitúcia/hlavný skúšajúci sprístupní zdravotné záznamy pacientov.

Takéto kontroly môžu byť realizované aj v rámci auditu iniciovaného sponzorom alebo inšpekcie zástupcu Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv alebo zahraničného regulačného úradu. Zvyčajne sa audity alebo inšpekcie vykonávajú počas štúdie, môžu však byť vyžiadané regulačným úradom aj po skončení klinického skúšania. Inštitúcia/hlavný skúšajúci je povinný bezodkladne informovať zadávateľa/CRO o každom oznámení inšpekcie regulačného orgánu.

Pred zaradením do štúdie musí byť každý pacient informovaný a dať súhlas, že zástupcovia CRO, zadávateľa alebo

that representatives of CRO, Sponsor or the regulatory authorities will be authorised to review his/her medical file. All persons who obtain knowledge of medical data are subject to professional secrecy.

13. Study documents and study medication

Sponsor/CRO will provide the Investigator with the study medication, the complete supplies for documentation and other material needed. At the end of the study, all (residual) material delivered to the study site must be returned to CRO.

The Institution will enable the Investigator to store the medication at a safe place during the study. The Investigator is obliged to accurately document the dispense/administration and the return of the study medication on the respective forms provided therefore. The study medication may not be used for purposes outside the remit of the protocol. Unused medication will be returned to CRO after study termination together with all residual study medication left over at the study site.

The Investigator assures that the emergency envelopes provided will be stored at a safe place during the study but with direct access for authorised persons. All emergency envelopes will be checked and collected by the CRA after the end of the study. If any code is broken it must be documented and explained by the Investigator.

14. Archiving

Copies of the completed CRFs and other essential study documents must be retained by the Institution/Investigator for a period of at least 15 years and in any case until 2 years after elapse of the last approval of a marketing application for the investigational product in a country of the ICH region, or longer, if required by the regulatory authority.

Documents facilitating the identification of the study patients must be retained for at least 15 years after the end or the premature termination of the study. The medical files and other original records must be retained for the longest time possible at the Institution, but not less than 15 years.

regulačného úradu smú nahliadnúť do jeho zdravotných záznamov. Všetky osoby, ktoré získajú informácie o zdravotných záznamoch, podliehajú profesionálnej mlčanlivosti.

13. Dokumenty o štúdiu a študijná medikácia

Zadávatel/CRO poskytne hlavnému skúšajúcemu študijnú medikáciu, úplnú dokumentáciu a všetky ďalšie potrebné materiály. Po skončení štúdie musia byť všetky dodané dokumenty a ďalšie materiály, doručené na študijné centrum, vrátené CRO.

Inštitúcia umožní hlavnému skúšajúcemu počas trvania štúdie uložiť medikáciu na bezpečnom mieste. Hlavný skúšajúci je povinný presne zdokumentovať dávkovanie/podávanie študijnej liečby a jej vrátenie na dodaných príslušných formulároch. Študijná medikácia nesmie byť použitá na iné účely ako určuje protokol. Nevyužitá medikácia musí byť po skončení štúdie vrátená CRO spolu so všetkou zvyšnou študijnou medikáciou ponechanou na študijnom centre.

Hlavný skúšajúci zaručuje, že dodané núdzové obálky budú počas štúdie uložené na bezpečnom mieste, a s priamym prístupom len pre autorizované osoby. Po skončení štúdie CRA všetky núdzové obálky skontroluje a zozbiera. Ak je odhalený niektorý z kódov, hlavný skúšajúci je povinný túto skutočnosť zadokumentovať a vysvetliť.

14. Archivácia

Kópie vyplnených CRF a ďalších dôležitých dokumentov k štúdiu musí inštitúcia/hlavný skúšajúci uchovávať minimálne 15 rokov a vždy 2 roky po vypršaní posledného trhového schválenia skúšaného produktu v krajine ICH regiónu, prípadne dlhšie, ak to vyžaduje regulačný úrad.

Dokumenty umožňujúce identifikáciu študijných pacientov musia byť uchovávané aspoň 15 rokov od dokončenia alebo predčasného ukončenia štúdie. Zdravotné záznamy a ďalšie pôvodné záznamy musia ostať uchované po najdlhšiu možnú dobu, ktorú inštitúcia umožňuje, minimálne však 15 rokov.

The Institution will enable the Investigator to archive the study documentation within its premises for the required period.

15. Information on the Investigational Product

Sponsor/CRO will deliver an up to date "Investigator's Brochure" to the Investigator in order to provide current knowledge on the investigational product. It includes the results of the pharmacological and toxicological investigations and informs about the anticipated risks of the clinical trial.

16. Patient Data and Data Protection

The Institution will provide, at any time, upon request of the Investigator, CRO or Sponsor the documentation concerning patients enrolled to the study insofar as it is necessary for a correct performance of the clinical trial.

On the CRFs which will be used for evaluation of the clinical study patient data will be documented in anonymous form only, i.e. without naming the patient. The name of the patient as well as other person-related data will not be published by Investigator nor by CRO or Sponsor. Should it be necessary for medical reasons to identify the patient's name in the course of the study, the identity of the patient will be disclosed under professional secrecy of the Investigator, Sponsor and CRO.

The clinical data recorded during the clinical study may be transmitted for scientific evaluation or inspection to the Sponsor, the Sponsor's representative (CRO) and to governing health authorities. The data will be transmitted and stored in anonymous form.

The data on clinical trial participation of patients must be sent by the Investigator, or other authorized study team member, to the corresponding health insurance companies in accordance with requirements of tze Act Nr. 362/2011 Coll, as amended.

The Investigator will inform the patients about these procedures. Patients who do not consent to the transmission of their anonymous data as described may not be included into the study.

Inštitúcia hlavnému skúšajúcemu umožní archivovať študijnú dokumentáciu vo svojich priestoroch počas požadovaného obdobia.

15. Informácie o skúšanom produkte

Sponsor/CRO doručí hlavnému skúšajúcemu aktuálnu brožúru skúšajúceho s aktuálnymi poznatkami o skúšanom produkte. Jej súčasťou sú aj výsledky farmakologických a toxikologických vyšetrení a informácie o predpokladaných rizikách klinického skúšania.

16. Údaje o pacientovi a ochrana informácií

Inštitúcia musí kedykoľvek na požiadanie hlavného skúšajúceho, CRO alebo zadávateľa poskytnúť dokumentáciu týkajúcu sa pacientov zúčastnených na štúdiu, pokiaľ je to nutné pre správne vykonávanie klinického skúšania.

Na formulároch CRF, ktoré sa použijú na vyhodnotenie klinického skúšania, sa údaje o pacientoch musia zaznamenávať iba v anonymnej forme, t. j. bez mien pacientov. Mená pacientov ani ďalšie osobné údaje nesmie hlavný skúšajúci, CRO ani zadávateľ zverejňovať. Ak bude v priebehu štúdie potrebné zo zdravotných dôvodov identifikovať meno pacienta, jeho identita musí byť odtajnená za podmienok profesionálnej mlčanlivosti hlavného skúšajúceho, zadávateľa a CRO.

Klinické údaje zaznamenané počas klinického skúšania smú byť poskytnuté na vedecké vyhodnotenie alebo kontrolu zadávateľovi, zástupcovi zadávateľa (CRO) a úradom zdravotného dozoru. Údaje musia byť zasielané a uchovávané v anonymnej forme.

Údaje o účasti pacientov v klinickom skúšaní musia byť zasielané hlavným skúšajúcim alebo iným oprávneným členom študijného tímu do príslušných zdravotných poisťovní v súlade s požiadavkami Zákona č. 362/2011 Z.z., v znení neskorších predpisov.

Hlavný skúšajúci musí informovať pacientov o týchto postupoch. Pacienti, ktorí nesúhlasia s popísaným zasielaním ich anonymných údajov, nemôžu byť zaradení do štúdie.

Ak je nutné spracovávať a ukladať osobné

If it is necessary to process and store personal data of patients because of imposed obligations or in order to meet other demands, organisational action will be taken to prevent transmission to unauthorised third parties.

Sponsor and CRO accept the responsibility to regard personal information about the investigator(s) and any other persons involved directly or indirectly in the clinical study as strictly confidential (e.g. curriculum vitae).

17. Confidentiality / Publication of Results

All information concerning the clinical study and the study medication must be treated as strictly confidential and may not be made accessible to third parties.

Until publication of results all findings from the clinical trial made available to the Institution and Investigator must be treated as strictly confidential.

Publications relating to the clinical study and its results are encouraged by the Sponsor. They are, however, subject to prior review and written approval by the Sponsor. Before any such paper is presented or submitted for publication, a complete copy will be given to Sponsor at least *thirty (30)* days prior to presenting the paper to the publisher. The Sponsor will promptly give comments to the author. Neither the Sponsor nor the Institution and Investigator will cause delay in publication/presentation of the study results without any justified reason.

If in the course of the clinical study any patentable discoveries are made the Sponsor must be informed. The Institution/Investigator will assist to obtain patents or other protected rights for all inventions, discoveries and improvements made during the study or in connection with it. The Institution and Investigator expressly agrees that the results of the clinical study performed under this agreement shall be and remain the property of Sponsor.

údaje pacientov kvôli zákonným nariadeniam alebo splneniu iných požiadaviek, musia byť vykonané organizačné opatrenia zabraňujúce sprístupneniu neoprávneným tretím osobám.

Zadávatel' a CRO preberajú zodpovednosť za narábanie s osobnými údajmi o hlavnom skúšajúcom(ich) a všetkých ďalších osobách, priamo alebo nepriamo zainteresovaných do klinického skúšania, ako s prísne dôvernými (napr. životopisy).

17. Dôvernosť informácií/Zverejnenie výsledkov

So všetkými informáciami týkajúcimi sa klinického skúšania a študijnej medikácie sa musí zaobchádzať ako s prísne dôvernými a nesmú byť sprístupňované tretím osobám.

Až do publikovania výsledkov sa musia všetky nálezy z klinického skúšania oznámené hlavnému skúšajúcemu považovať za prísne tajné.

Publikácie týkajúce sa klinického skúšania a jeho výsledkov bude zadávatel' podporovať. Podliehajú však predchádzajúcej kontrole a písomnému schváleniu zadávatel'om. Pred prezentáciou alebo publikáciou akéhokoľvek takéhoto diela musí byť jeho úplná kópia odovzdaná zadávatel'ovi minimálne tridsať (30) dní pred odovzdaním diela jeho vydavateľovi. Zadávatel' autorovi promptne poskytne svoj komentár. Zadávatel' ani hlavný skúšajúci nesmie spôsobiť oneskorenie publikovania/zverejnenia študijných výsledkov bez oprávneného dôvodu.

Ak v priebehu klinického skúšania dôjde k objavu akýchkoľvek patentovateľných skutočností, musí o nich byť informovaný zadávatel'a. Inštitúcia a hlavný skúšajúci poskytne všetku súčinnosť pri získavaní patentov alebo inak chránených práv v prípade všetkých vynálezov, objavov a vylepšení získaných v rámci štúdie alebo v súvislosti s ňou. Inštitúcia a hlavný skúšajúci výslovne potvrdzuje, že výsledky klinického skúšania realizovaného podľa tejto zmluvy sú a zostanú majetkom zadávatel'a.

Institution and Investigator Agreement Acti-INSP-001 2013-01-23	Zmluva so zdravotníckym zariadením a skúšajúcim Acti-INSP-001 23. 01. 2013
--	---

18. Premature Termination of the Study

The competent authority may suspend or withdraw the approval for conduction of a clinical trial. In this case the clinical study may not be continued. The Sponsor/CRO will inform the Institution and Investigator immediately about such a decision of the authority.

19. Remuneration

Provided that the study is performed in accordance with the study protocol and complete and evaluable documentation is supplied to CRO according to the predetermined time schedule remuneration will be paid to the Institution and Investigator of total 2000 Euro per patient.

For patients who abort the study the Institution's and Investigator's fee will be pro rata, according to the payment schedule in Appendix 1.

The Institution's and Investigator's fee includes all services provided by the Institution and Investigator for the performance of this study.

In case of study protocol deviation which results in the patient's exclusion from evaluation (e.g. patient does not meet the inclusion/exclusion criteria, missing and/or implausible efficacy and safety data) no payment will be made for the respective patient.

Payments will be effected after confirmation of the CRO that complete and evaluable documentation is available.

The Institution's Overhead will be transferred to the following bank account:

18. Predčasné ukončenie štúdie

Príslušný regulačný úrad môže pozastaviť alebo stiahnuť udelený súhlas na vykonanie klinického skúšania v jeho kompetencii. V takom prípade klinické skúšanie nemôže pokračovať. Zadávatel'/CRO bude bezodkladne informovať inštitúciu/hlavného skúšajúceho o takomto rozhodnutí úradu.

19. Odmena

Pod podmienkou, že štúdia bude vykonaná v súlade so študijným protokolom a kompletná, vyhodnotiteľná dokumentácia bude dodaná CRO podľa vopred určeného časového harmonogramu, inštitúcii a hlavnému skúšajúcemu bude vyplatená celková odmena 2000 Euro/za pacienta.

Za pacientov, ktorých účasť v štúdiu bude predčasne ukončená, obdrží inštitúcia a hlavný skúšajúci pomernú časť odmeny podľa rozpisu v Prílohe 1.

Odmena inštitúcii a skúšajúcimi zahŕňa všetky služby poskytované inštitúciou a skúšajúcim pri realizácii tejto štúdie. V prípade odchýlky od študijného protokolu, ktorého dôsledkom bude vylúčenie pacienta z hodnotenia (napr. pacient nespĺňa kritériá zaradenia/vyradenia, chýbajúce a/alebo nevierohodné údaje o účinnosti a bezpečnosti), nebude za príslušného pacienta uhradená žiadna platba.

Platby budú realizované po potvrdení CRO, že je k dispozícii úplná a vyhodnotiteľná dokumentácia.

Platba inštitúcii bude poukázaná na nasledujúci bankový účet:

Holder of Account / Majiteľ účtu:	Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D.Roosevelta Banská Bystrica
Name of the Bank / Názov banky:	Štátna pokladnica
Account No.: (or) IBAN-No* / Č. účtu: (nebo) IBAN:*	7000150115

Institution and Investigator Agreement Acti-INSP-001 2013-01-23	Zmluva so zdravotníckym zariadením a skúšajúcim Acti-INSP-001 23. 01. 2013
--	---

Bank Code: (or) SWIFT-code (BIC): / Kód banky: (nebo) SWIFT (BIC):	8180
Other bank details (please specify) / Ďalšie údaje o banke (uvedte prosím) /	
Reason for Transfer: / Účel platby:	
<i>If applicable (European countries only): Ak je potrebný (iba v európskych krajinách):</i>	
VAT obligation?/Platca DPH? (Please tick/označte prosím)	<input checked="" type="radio"/> No / Nie <input type="radio"/> Yes / Áno
In case the Institution is obliged to pay value added tax (VAT) it will be compensated by the Sponsor provided that all of the following data are available:	Ak je inštitúcia platcom dane z pridanej hodnoty (DPH), táto bude kompenzovaná zadávateľom, ak budú uvedené všetky nasledujúce údaje:
VAT-rate / Sazba DPH: VAT-No./ DIČ:	20 _____ %
If VAT obligation is cancelled at any time the Institution will inform the Sponsor and, if applicable, restate the overpaid amount.	V prípade zániku povinnosti platby DPH musí inštitúcia o tejto skutočnosti zadávateľa informovať a prípadne aj vrátiť zaplatenú sumu.

The Investigator's Overhead will be transferred to the following bank account: | Platba hlavnému skúšajúcemu bude poukázaný na nasledujúci bankový účet:

Holder of Account / Majiteľ účtu:	Katarina Gablasova Katarina Gablasová
Name of the Bank / Názov banky:	Slovenska sporitelna Slovenská sporiteľňa
Account No.: (or) IBAN-No* / Č. účtu: (alebo) IBAN:*	0300385408
Bank Code: (or) SWIFT-code (BIC): / Kód banky: (alebo) SWIFT (BIC):	0900
Other bank details (please specify) / Ďalšie údaje o banke (uvedte prosím) /	

Institution and Investigator Agreement Acti-INSP-001 2013-01-23	Zmluva so zdravotníckym zariadením a skúšajúcim Acti-INSP-001 23. 01. 2013
--	---

Reason for Transfer: / Účel platby:		
<i>If applicable (European countries only): Ak je potrebný (iba v európskych krajinách):</i>		
VAT obligation?/Platca DPH? (Please tick/Zaškrtněte prosím)	<input type="radio"/> No / Ne	<input type="radio"/> Yes / Ano
In case the Investigator is obliged to pay value added tax (VAT) it will be compensated by the Sponsor provided that all of the following data are available:	Ak je hlavný skúšajúci platcom dane z pridanej hodnoty (DPH), táto bude uhradená zadávateľom, ak budú uvedené všetky nasledujúce údaje:	
VAT-rate / Sazba DPH:	%	
VAT-No./ DIČ:		
If VAT obligation is cancelled at any time the Institution will inform the Sponsor and, if applicable, retribute the overpaid amount.	V prípade zániku povinnosti platby DPH musí hlavný skúšajúci o tejto skutočnosti zadávateľa informovať a prípadne aj vrátiť zaplatenú sumu.	

If case of premature study termination remuneration for Institution and Investigator will be based on the pro rata temporis payment schedule in Appendix 1.

Payments will be effected quarterly according to the completed CRFs per visit and after confirmation of the CRO that complete and evaluable documentation is available. The last payment will be done at the end of the trial as soon as all queries and data clarification forms are resolved and no further are to be expected.

In case of payment the Sponsor/CRO communicates the total amount of the Investigator's fee to the Investigator. The Investigator provides up to date information about division of the fee, the bank accounts of the sub-investigators and obligation to pay value added tax (VAT). Individual payments will be effected to the respective bank accounts.

The Sponsor hereby agrees that, without the knowledge of the Institution no other remuneration will be paid to the Investigator in connection with execution of the clinical trial Acti-INSP-001. In the event of a breach

V prípade predčasného ukončenia štúdie v študijnom centre odmena bude vypočítaná pomerným dielom podľa rozpisu uvedeného v Prílohe 1.

Platby budú hradené štvrtročne podľa vyplnených CRF za návštevu a po potvrdení zo strany CRO, že je k dispozícii kompletná a vyhodnotiteľná dokumentácia. Posledná úhrada prebehne na konci hodnotenia, hneď ak budú doriešené všetky otázky a formuláre pre vysvetlenie informácií a nebudú sa predpokladať už ďalšie.

V prípade platieb zadávateľ/CRO oznámi celkovú sumu odmeny hlavnému skúšajúcemu. Hlavný skúšajúci poskytne aktuálne informácie o rozdelení odmeny, bankových účtoch spolu-skúšajúcich a povinnosti uhradiť daň z pridanej hodnoty (DPH). Jednotlivé platby budú poukazované na príslušné bankové účty.

Zadávateľ sa týmto zaväzuje, že bez vedomia inštitúcie neposkytne skúšajúcemu žiadnu inú odmenu v súvislosti s vykonaním klinického skúšania Acti-INSP-001. V prípade porušenia tohto záväzku bude inštitúcii uhradená zmluvná pokuta vo výške 5000,- EUR.

of this obligation a contractual penalty of 5000, Euro be paid to the Institution

20. Termination of the Study

Patient recruitment for the study will be terminated after the statistically required number of patients will have been reached. CRO will inform all study sites, as soon as this goal will be achieved.

Contracting parties are entitled to cancel this agreement. The cancellation is effective on the day of delivery of the announcement on cancellation to the other party. The reasons for cancellation are as follows:

- If any of the contracting parties does not fulfil any provision of this agreement and does not repair the defective state in the period of thirty days from delivery of the request for correction
- If any of the parties makes a settlement with its creditors or if any of the parties is declared bankrupt
- If any of the parties loses its competency to act in this area
- When the risk for subjects of evaluation is higher than it was expected before, or
- If all other related consents, permissions, agreements or exceptions are revoked, their validity suspended, or when no prolongation has been concluded.

In any other cases it is possible to terminate this agreement by an agreement or by a notice without giving any reasons. In this case the notice period shall be thirty days and shall commence the next day after the delivery of the notice to the other party.

21. Applicable Law, Competent Courts

This agreement is subject to laws of the Slovak Republic and was elaborated in accordance with them.

This Agreement has been made in two counterparts in Slovak and English language, whereas each Contracting Party shall receive one counterpart after its signing. The Slovak language version of this Agreement shall prevail.

Any disputes that may arise from the implementation of this Clinical Trial Agreement shall be settled by agreement

20. Ukončenie štúdie

Nábor pacientov do štúdie sa ukončí po dosiahnutí štatisticky požadovaného počtu pacientov. Ihneď po dosiahnutí cieľového počtu CRO bude o tejto skutočnosti informovať všetky študijné centrá.

Obe zmluvné strany sú oprávnené túto zmluvu zrušiť. Zrušenie nadobudne účinnosť v deň doručenia oznámenia o zrušení druhej zmluvnej strane. Dôvody na zrušenie sú nasledovné:

- Ak niektorá zo zmluvných strán nesplní niektoré ustanovenie tejto zmluvy a daný stav nenapraví do tridsiatich dní od doručenia žiadosti o nápravu.
- Ak niektorá zo zmluvných strán uzavrie dohodu o vyrovnaní so svojimi veriteľmi alebo je vyhlásená za platobne neschopnú.
- Ak niektorá zo zmluvných strán stratí oprávnenie pôsobiť v príslušnej oblasti.
- Ak je riziko pre vyhodnocované subjekty vyššie ako bolo predpokladané.
- Ak sú odňaté všetky ďalšie súvisiace udelenia súhlasu, povolenia, dohody alebo výnimky, ak je prerušená ich platnosť, alebo keď nebolo zmluvne dohodnuté ich predĺženie.

Vo všetkých ostatných prípadoch je možné túto zmluvu ukončiť dohodou alebo oznámením bez udania dôvodu. V takom prípade platí výpovedná lehota tridsať dní, ktorá začne plynúť v nasledujúci deň po doručení oznámenia druhej zmluvnej strane.

21. Platné zákony, príslušné súdy

Táto zmluva sa riadi zákonmi Slovenskej republiky a bola vypracovaná v súlade s nimi.

Táto Zmluva je vyhotovená v dvoch exemplároch v slovenskom a anglickom jazyku, pričom každá zmluvná strana obdrží po jej podpísaní jeden exemplár. Rozhodujúca je slovenská verzia Zmluvy.

Prípadné spory vyplývajúce z implementácie tejto zmluvy o klinickom testovaní budú vyriešené dohodou zmluvných strán. V prípade nedosiahnutia zhody medzi zmluvnými stranami bude spor predložený

between the parties. In the case of no consent between parties the dispute will be submitted to a competent court of law in Slovak Republic.

22. Severability Clause

If any regulation of this contract is or becomes ineffective, the effectiveness of other regulations will not be concerned. The ineffective regulation will be replaced by another regulation which is accepted by law and corresponds best to the intention of the one cancelled.

23. Further Obligations of the Institution

By signature the Institution's representative assures:

- that sufficient time is granted to the Investigator and the study team to perform this study
- that there is suitable personnel and suitable facilities are available to perform this study
- that assistance will be rendered to the Investigator in organisational, administrative, professional and any other matters connected with the performance of the study
- that Institution agrees to audits/inspections by representatives of the Sponsor/CRO or authorities

24. Further Obligations of the Investigator

By his/her signature the Investigator assures:

- to have read the clinical study protocol and its appendices and to recognize their contents as the base of clinical trial conduction
- to have sufficient time, suitable personnel and suitable facilities to perform this study
- not to participate in a competing study contemporaneously,
- to collect all data in due time and to record and file them correctly and completely
- all site personnel who is assigned to enter data in the eCRF is obliged to enter data

príslušnému súdu v Slovenskej republike.

22. Salvátorská doložka

Ak niektoré ustanovenie tejto zmluvy je alebo sa stane neplatným, platnosť ostatných ustanovení tým nie je dotknutá. Neplatné ustanovenie bude nahradené iným ustanovením, ktoré je zákonné a najbližšie zodpovedá zámeru zrušeného ustanovenia.

23. Ďalšie povinnosti inštitúcie

Svojím podpisom zástupca inštitúcie potvrdzuje, že:

- hlavný skúšajúci a jeho tím bude mať dostatok času na realizovanie štúdie,
- na realizáciu tejto štúdie je k dispozícii vhodný personál a primerané priestory,
- hlavnému skúšajúcemu bude poskytnutá súčinnosť v organizačných, administratívnych, profesionálnych a iných veciach súvisiacich s realizáciou štúdie,
- inštitúcia súhlasí s auditmi/inšpekciami zástupcov sponzora/CRO alebo kompetentných úradov.

24. Ďalšie povinnosti hlavného skúšajúceho

Svojím podpisom hlavný skúšajúci potvrdzuje, že:

- si prečítal protokol klinického skúšania a jeho dodatky a akceptuje ich obsah ako základ pre prevedenie klinického skúšania,
- na realizáciu tejto štúdie má k dispozícii vhodný personál a primerané priestory,
- nebude súčasne participovať na žiadnej konkurenčnej štúdií,
- načas zhromaždí všetky údaje, zaznamená a uchová ich správne a kompletne,
- všetci pracovníci študijného centra, ktorí sú poverení zadávaním informácií do eCRF musia najskôr zadať údaje

of a test patient first

- to complete Case Report Forms (CRFs) within 10 working days at the latest after a patient's visit. In case monitoring visit performed within the period of 10 days after a patient's visit the data needs to be entered before the monitoring visit
- to work in compliance with legal regulations and according to the guidelines of Good Clinical Practice,
- to respect the recommendations of the Declaration of Helsinki,
- that conduction of the clinical trial is in agreement with the institution's employer conditions,
- to accept the monitoring as well as the source data verification,
- to inform the responsible person named in the study protocol immediately when a serious adverse event has occurred,
- to have received a copy of the investigator's brochure and to be informed about its contents,
- to sign the study protocol and to cooperate in this clinical study on the base of this document.

25. Final Provisions

This agreement is concluded for the period of the study duration. Any changes of the agreement or any ancillary arrangements must be done in writing.

The contract shall become valid by its signing by both parties and effective the day following its publication in the Central Register of contracts SR.

testovacieho pacienta

- formuláre pre záznamy subjektov skúšania (CRF) bude vyplňovať do doby maximálne 10 pracovných dní od návštevy pacienta. V prípade monitorovacej návštevy, ktorá sa uskutoční v období do 10 dní od návštevy pacienta, je nutné informácie zadať pred touto monitorovacou návštevou bude pracovať v súlade s požiadavkami legislatívy a zásadami správnej klinickej praxe,
- bude dodržiavať odporúčania Helsinskej deklarácie,
- spôsob realizácie klinického skúšania je v súlade so zamestnávateľskými podmienkami inštitúcie,
- akceptuje monitorovanie aj overovanie zdrojových údajov,
- bude okamžite informovať príslušnú zodpovednú osobu uvedenú v študijnom protokole, ako aj zdravotnú poisťovňu pacienta, ak sa vyskytnú vážne nežiaduce účinky,
- prevzal kópiu brožúry skúšajúceho a je oboznámený s jej obsahom,
- podpíše študijný protokol a na základe tohto dokumentu bude spolupracovať na klinickom skúšaní.

25. Záverečné ustanovenia

Táto zmluva sa uzatvára na obdobie trvania štúdie. Všetky prípadné zmeny zmluvy alebo jej doplnenia musia byť vyhotovené písomne. Zmluva nadobúda platnosť dňom podpisu obidvomi zmluvnými stranami a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv SR.

SIGNATURES (Place / Date/ Signature)

PODPISY (Miesto / Dátum/ Podpis)

MUDr. Vladimír Balaz, PhD

*Name of Institution's Representative
For the Institution
Meno zástupcu inštitúcie*

Date / Signature
Dátum / Podpis

MUDr. Milan Gablas

Investigator

Skúšajúci

Date / Signature
Dátum / Podpis

*Managing Director Activaero GmbH
/
Výkonný riaditeľ spoločnosti
Activaero GmbH*

Date / Signature
Dátum / Podpis

Appendix 1. Remuneration**Payment Schedule for Acti-INSP-001 (payment for Institution)**

Visit #	Name of Visit	Hospital fee
Visit 1	Screening	30
Visit 2	Baseline	60
Visit 3	Start of Treatment	30
Visit 4	Treatment Phase	60
Visit 5	Treatment Phase	60
Visit 6	Treatment Phase	60
Visit 7	End of Treatment	60
Visit 8	Follow up visit 1	60
Visit 9	Follow up visit 2	60
Visit 10	Follow up visit 3	120
	Sum:	600

Payment Schedule for Acti-INSP-001 (payment for Investigator)

Visit #	Name of Visit	Investigator fee
Visit 1	Screening	70
Visit 2	Baseline	140
Visit 3	Start of Treatment	70
Visit 4	Treatment Phase	140
Visit 5	Treatment Phase	140
Visit 6	Treatment Phase	140
Visit 7	End of Treatment	140
Visit 8	Follow up visit 1	140
Visit 9	Follow up visit 2	140
Visit 10	Follow up visit 3	280
	Sum:	1400

Príloha 1. Úhrady**Rozpis platieb za štúdiu Acti-INSP-001 (úhrady inštitúcii)**

Návšteva #	Názov návštevy	Platba inštitúcii
Návšteva 1	Screening	30
Návšteva 2	Baseline	60
Návšteva 3	Zahájenie liečby	30
Návšteva 4	Fáza liečby	60
Návšteva 5	Fáza liečby	60
Návšteva 6	Fáza liečby	60
Návšteva 7	Ukončenie liečby	60
Návšteva 8	Návšteva 1 v rámci následného sledovania	60
Návšteva 9	Návšteva 2 v rámci následného sledovania	60
Návšteva 10	Návšteva 3 v rámci následného sledovania	120
	Celkom:	600

Rozpis platieb za štúdiu Acti-INSP-001 (úhrady skúšajúcemu/cej)

Návšteva #	Názov návštevy	Platba skúšajúcemu
Návšteva 1	Screening	70
Návšteva 2	Baseline	140
Návšteva 3	Zahájenie liečby	70
Návšteva 4	Fáza liečby	140
Návšteva 5	Fáza liečby	140
Návšteva 6	Fáza liečby	140
Návšteva 7	Ukončenie liečby	140
Návšteva 8	Návšteva 1 v rámci následného sledovania	140
Návšteva 9	Návšteva 2 v rámci následného sledovania	140
Návšteva 10	Návšteva 3 v rámci následného sledovania	280
	Celkom:	1400