

TRANSLATION CERTIFICATE

Title of Document Translated: EC approval dated 19-sep-2007

Language Translated:

From Polish

To English

We the undersigned, AWANGARDA POLSKA Sp.z o.o. hereby declare that we have performed, to the best of our knowledge, the translation of the **EC approval dated 19-sep-2007** from **Polish** to **English**.

Translator

For AWANGARDA POLSKA Sp.z o.o.

Wanda Zdyra



18.10.2007

Name (print or type)

Signature

Date

"AWANGARDA POLSKA" Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 151, piętro I
02-326 WARSZAWA
REGON 016241323. NIP 526-23-99-626

**Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
w Krakowie**



**Opinia
Nr 91/ KBL/OIL/2007 z dnia 19 września 2007 r.**

Na posiedzeniu w dniu 19 września 2007 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem (dokumentacja w załączeniu) złożonym przez :

Kierownika badania: dr Danutę Chmielewską Wilkoń

Jednostka Zgłaszająca : Gabinet Endoskopii Przewodu Pokarmowego, ul. Szewska 4/5 w Krakowie oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym prowadzenia eksperymentu medycznego opatrzonego tytułem:

„Badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki bromku otilonium w leczeniu pacjentów z zespołem jelita drażliwego”

Do wniosku dołączono:

1. Wniosek o wydanie opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego protokół nr Meln/06/OB-20/80/001;
2. Protokół badania klinicznego nr Meln/06/OB-20/80/001 z dnia 14 lutego 2007 w wersji Final wraz ze streszczeniem w języku polskim + potwierdzenia akceptacji protokołu badania klinicznego przez badaczy;
3. Broszura badacza z dnia 21 marca 2006 r., numer edycji 1.8 do badania protokół nr Meln/06/OB-20/80/001;
4. Informacja dla pacjenta, formularz świadomej zgody wraz ze zgodą na przetwarzanie danych związanych z udziałem pacjenta w badaniu klinicznym, wersja 2 końcowa z dnia 5 czerwca 2007, do badania protokół nr Meln/06/OB-20/80/001. Dodatkowo, dzienniczek pacjenta do w/w badania.
5. Karta obserwacji klinicznej do badania protokół nr Meln/06/OB-20/80/001 z dnia 3 czerwca 2007 r. wersja Final version 1.0;
6. Ocena etyczna przygotowana przez koordynatora badania klinicznego;
7. Życiorys koordynatora badania klinicznego: Dr Danuta Chmielewska Wilkoń;
8. Życiorysy głównych badaczy: Dr Anna Bochenek, Dr Adam Kopoń, Dr Anna Nocoń;
9. Kopia umowy ubezpieczeniowej zawartej z firmą Allianz, nr polisy: 000-07-433-05852026 oraz warunki ubezpieczenia (dokument potwierdzający zawarcie umowy ubezpieczenia, o którym mowa w art. 37b ust. 2 pkt 6 ustawy Prawo farmaceutyczne);
10. Oryginały umów dotyczących prowadzenia badania klinicznego zawartych pomiędzy sponsorem, badaczem i ośrodkiem badawczym, wraz z informacją o wynagrodzeniu badaczy;
11. Oświadczenie badacza dotyczące wyposażenia ośrodka badawczego w zakresie niezbędnym do przeprowadzenia badania, wraz z informacją dotyczącą kwalifikacji personelu, który będzie uczestniczył w prowadzeniu badania klinicznego;

**Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
w Krakowie**



Zgoda została również wydana dla ośrodków:

Anna Nocoń	Centrum Badań Klinicznych	ul. Sienkiewicza 37/39 Wrocław	50-349
Anna Bochenek	Centrum Badań Współczesnej Terapii	ul. Polczyńska 50/3 Warszawa	01-337
Adam Kopon	NZOZ "Nasz Lekarz"	ul. Szczytna 20 Toruń	87-100
Danuta Chmielewska-Wilkon	Gabinet Endoskopii Przewodu Pokarmowego	ul. Szewska 4/5 Kraków	31-009

Komisja wyraża **pozytywną** opinię w sprawie przeprowadzenia badania na warunkach określonych we wniosku dodatkowo zastrzegając:

- Obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowości) udziału w danym eksperymencie
- Obowiązek przedstawienia Komisji
- każdorazowo wszystkich zmian i odchyłań w protokole mające wpływ na przebieg, ocenę badania oraz bezpieczeństwo jego uczestników
- każdorazowo wszystkich przypadków ciężkich, nieoczekiwanych niepożądanych działań produktów leczniczych, a także ciężkich zdarzeń niepołączonych leku
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań (do końca grudnia każdego roku)
- informacji o zakończeniu badania - raport końcowy.
- wszystkich nowych informacji wiążących się z niekorzystnym wpływem na bezpieczeństwo uczestników badania oraz jego przebieg

Skład i działanie Komisji zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz wymogami lokalnymi

Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia. 26.09.2007 r.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy OIL w Krakowie

lek. med. Mariusz Janikowski

Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej
w Krakowie



**Lista członków Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie
na posiedzeniu w dniu 19 września 2007 r.**

Przewodniczący :

dr Mariusz Janikowski

lekarz medycyny – specjalista chorób wewnętrznych, diagnosta laboratoryjny
- Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

prof. dr hab. med. Teresa Adamek Guzik

prof. dr hab. medycyny – specjalista alergolog, choroby wewnętrzne
Szpital Specjalistyczny im. Dietla w Krakowie

mgr Jerzy Bilek

mgr farmacji
prywatna apteka

dr med. Stefan Bednarz

dr medycyny – specjalista chorób wewnętrznych
I Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

dr hab. med. Grażyna Czerniawska – Mysik

dr hab. medycyny – specjalista alergolog, choroby wewnętrzne
NZOZ Przychodnia Alergologiczna w Krakowie

dr med. Jerzy Friediger

dr medycyny – specjalista chirurgii ogólnej
Szpital Zakonu Bonifratrów w Krakowie

dr Irena Gawrońska

lekarz medycyny – pediatra, neonatolog
- SPZOZ im. Śniadeckiego w Nowym Sączu

mgr Zbigniew Grochowski

mgr psychologii
Szpital Specjalistyczny im. Dietla w Krakowie

dr n. hum. Krystyna H. Klimek

dr pielęgniarstwa – Krakowska Szkoła Wyższa
Katedra Nauk o Zdrowiu, ul. Kanonicza 9 w Krakowie

dr med. Jan Kowalczyk

dr medycyny – specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej
Centrum Onkologii w Krakowie

dr med. Antoni Marcinek

doktor medycyny – specjalista ginekolog – położnik
Szpital Specjalistyczny im. Czerwikowskiego w Krakowie

prof. dr hab. med. Maria Rybakowa

emerytowany prof. medycyny
specjalista pediatra

dr Antoni Stopa

lekarz stomatolog – specjalista chirurgii szczękowej –
Centrum Stomatologii „Śródmieście” w Krakowie

ks.dr Jerzy Brusilo

Papieska Akademia Teologiczna
duchowny, etyk

mec. Wiesława Zoll

prawnik, adwokat

**Bioethics Committee
at the Regional Medical Chamber
in Kraków**

**Decision
No. 91/KBL/OIL/2007 dated 19 September 2007**

At the meeting held on 19 September 2007 the Committee reviewed the application (see: the enclosed documentation) filed by:

The study coordinator: Danuta Chmielewska-Wilkoń, MD, PhD

The applicant: Gastrointestinal Endoscopy Clinic, ul. Szewska 4/5 in Kraków

and its content-related justification concerning the conduct of the medical experiment entitled:

“A Dose-Ranging Study of Otilonium Bromide in Patients with Irritable Bowel Syndrome”

The following documents were enclosed with the application:

1. Application for issuing an opinion on the clinical trial of the medicinal product, protocol No. Meln/06/OB-20/80/001;
2. Clinical trial protocol No. Meln/06/OB-20/80/001 dated 14 February 2007, the final version, as well as its synopsis in Polish + confirmations of the investigators' approval of the clinical trial protocol;
3. Investigator's Brochure dated 21 March 2006, edition No. 1.8 to the clinical trial protocol No. Meln/06/OB-20/80/001;
4. Patient Information and Informed Consent Form as well as the patient's consent to the processing of the study-related personal data, final version No. 2 dated 5 June 2007 to the clinical trial protocol No. Meln/06/OB-20/80/001. Additionally: the Patient Diary to the above mentioned clinical trial;
5. Case Report Form to the clinical trial protocol No. Meln/06/OB-20/80/001 dated 3 June 2007, final version No. 1.0;
6. Ethical assessment prepared by the clinical trial coordinator;
7. The clinical trial coordinator's CV: Danuta Chmielewska-Wilkoń, MD, PhD;
8. The principal investigators' CVs: Anna Bochenek, MD, PhD, Adam Kopoń MD, PhD, Anna Nocoń, MD, PhD;
9. Copy of the insurance contract concluded with the insurance company Allianz, policy No. 000-07-433-05852026, as well as the terms and conditions of the insurance (a document confirming that an insurance contract has been concluded as specified in Article 37b paragraph 2 point 6 of the Pharmaceutical Law);
10. Originals of the clinical trial agreements concluded between the sponsor, the investigator and the study site, as well as information on the investigators' remuneration;
11. The investigator's statement concerning the study site's equipment necessary to conduct the clinical trial, as well as information on the qualifications of the study site personnel participating in the clinical trial conduct.

**Bioethics Committee
at the Regional Medical Chamber
in Kraków**

The authorization was also issued for the following study sites:

Anna Nocoń's	Clinical Trial Centre	ul. Sienkiewicza 37/39, Wrocław 50-349
Anna Bochenek's	Modern Therapy Research Centre	ul. Połczyńska 50/3, Warszawa 01-337
Adam Kopoń's	Non-Public Healthcare Facility "Nasz Lekarz" [Our Physician]	ul. Szczytna 20, Toruń 87-100
Danuta Chmielewska-Wilkoń's	Gastrointestinal Endoscopy Clinic	ul. Szewska 4/5, Kraków 31-009

The Committee decided to issue a positive opinion concerning the clinical trial conduct in accordance with the conditions specified in the application, with an additional reservation that:

- a written consent must be obtained from every person expressing their willingness (readiness) to participate in the medical experiment;
- the following information must be submitted to the Committee:
 - any changes to and deviations from the protocol which affect the conduct and evaluation of the clinical trial as well as the safety of its participants;
 - any cases of unexpected serious adverse reactions of the medicinal products as well as drug-related serious adverse events;
 - a notification of the reasons for a premature study termination;
 - reports on the progress of the clinical trial (to be submitted every year, at the end of December at the latest);
 - a notification of the study termination – the final report;
 - any new information which may adversely affect the safety of the clinical trial participants and the clinical trial conduct.

The membership and the activity of the Committee are consistent with the principles of Good Clinical Practice (GCP) and the local requirements.

A list of the Committee members who participated in the meeting has been enclosed with the present document.

Kraków, 26.09.2007

Chairman of the Bioethics Committee
at the Regional Medical Chamber in Kraków
[signature illegible]
Mariusz Janikowski, MD, PhD

ul. Krupnicza 11a, 31-123 Kraków
tel.: 012 619 17 12, fax: 012 422 57 55
e-mail: oil@oilkrakow.org.pl

Bioethics Committee's account:
Bank Przemysłowo-Handlowy SA, III Oddział Kraków
No. 30 1060 0076 0000 3300 0018 7617

**Bioethics Committee
at the Regional Medical Chamber
in Kraków**

**Attendance list of the members of the Bioethics Committee at the Regional Medical
Chamber in Kraków at the meeting on 19 September 2007**

The Chairman:

Mariusz Janikowski, MD, PhD *[signature illegible]*

doctor of medicine – internal medicine specialist, laboratory diagnostician
Diagnostics Institute at the Clinical Biochemistry Department
of the University Hospital in Kraków

prof. Teresa Adamek Guzik, MD, PhD *[signature illegible]*

MD, PhD, professor of medicine – specialist in allergology, internal medicine
Dietl Specialist Hospital in Kraków

Jerzy Bilek, MPharm *[signature illegible]*

master of pharmacy degree
private pharmacy

Stefan Bednarz, MD, PhD *[signature illegible]*

doctor of medicine – internal medicine specialist
1st Clinic of Internal Medicine and Gerontology
of the University Hospital in Kraków

Grażyna Czerniawska-Mysik, MD, PhD *[signature illegible]*

doctor of medicine – specialist in allergology, internal medicine
Non-Public Healthcare Facility, Allergology Outpatient Clinic in Kraków

Jerzy Friediger, MD, PhD *[signature illegible]*

doctor of medicine – specialist in general surgery
The Bonifratr Order Hospital in Kraków

Irena Gawrońska, MD, PhD *[signature illegible]*

doctor of medicine – pediatrician, neonatologist
Śniadecki Independent Public Healthcare Facility in Nowy Sącz

Zbigniew Grochowski, MA *[signature illegible]*

MA in psychology
Dietl Specialist Hospital in Kraków

Krystyna H. Klimek, MA, PhD *[signature illegible]*

doctor of nursing science – Kraków University College,
Health Science Department, ul. Kanonicza 9 in Kraków

Jan Kowalczyk, MD, PhD

doctor of medicine – specialist in general and oncological surgery
Centre of Oncology in Kraków

Antoni Marcinek, MD, PhD

doctor of medicine – specialist in gynecology and obstetrics
Czerwiakowski Specialist Hospital in Kraków

prof. Maria Rybakowa, MD, PhD *[signature illegible]*

retired professor of medicine
specialist in pediatrics

Antoni Stopa, DMD

doctor of dental medicine – specialist in dental surgery
Stomatology Centre “Śródmieście” in Kraków

[signature illegible]

Rev. Jerzy Brusilo, PhD

The Pontifical Academy of Theology
clergyman, ethicist

Wiesława Zoll, LLM

lawyer, attorney

[signature illegible]

version dated 01.12.2003

effective from 07.08.2002 on the basis of the Resolution No. 20/ORL/2003



MINISTER ZDROWIA

Nr.....0322/07

Warszawa, dnia

2007 -09- 19

A. Menarini Industria Farmaceutica Riunita
Via Sette Santi 3
Firenze, 50131
Włochy

DECYZJA

Na podstawie art. 371 ust. 1 i 4 ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533 ze zm.), art. 104 ustawy z dnia 14 czerwca 1960r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2000r. Nr 98, poz. 1071 ze zm.) w zw. z art. 35 ustawy z dnia 6 września 2001r. - Prawo farmaceutyczne

**wydaje się pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego, o numerze protokołu
MeIn/06/OB-20/80/001, pod tytułem:**

Badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki bromku otilonium w leczeniu pacjentów z zespołem jelita drażliwego. Prospektywne, randomizowane badanie prowadzone metodą ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowane placebo.

UZASADNIENIE

Na podstawie art. 107 § 4 Kodeksu postępowania administracyjnego niniejsza decyzja nie wymaga uzasadnienia.

Pouczenie:

Od niniejszej decyzji, na podstawie art. 127 § 3 w zw. z art. 129 § 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2000 r. Nr 98, poz. 1071, ze zm.), stronie służy prawo do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy do ministra właściwego do spraw zdrowia, w terminie 14 dni od dnia doręczenia decyzji.

Otrzymują:

1. Strona
2. URPLW MiPB
3. a/a

MINISTER ZDROWIA
SEKRETARZ STANU

Bolesław Piecha

MINISTER OF HEALTH
No CEBK/0322/07

Warsaw, 19 September, 2007
A. Menarini Industria Farmaceutica Riunita
Via. Sette Santi 3
Florence, 50131
Italy

DECISION

Based on the provisions of par. 371(1) and (4) of the Pharmaceutical Law Act of 6 September, 2001 (Journal of Laws of 2004, no 53, item 533, as amended), par. 104 of the Code of Administrative Procedure Act of 14 June, 1960 (Journal of Laws of 2000, no 98, item 1071, as amended) in conjunction with par. 35 of the Pharmaceutical Law Act of 6 September, 2001

approval is hereby granted for clinical trial, protocol number
MeIn/06/OB-20/80/001:

Clinical study to determine an optimal dose of otilonium bromide in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study.

GROUND

Pursuant to the provisions of par. 107(4) of the Code of Administrative Procedure the above decision does not require grounds.

Legal notice:

The above decision may be appealed against pursuant to the provisions of par. 127(3) in conjunction with par. 129(2) of the Code of Administrative Procedure Act of 14 June, 1960 (Journal of Laws of 2000, no 98, item 1071, as amended), the party may move for the case to be reexamined by a minister competent for health issues within 14 days as of the service hereof.

Cc:

1. Party
2. Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides
3. ad acta

by proxy of
MINISTER OF HEALTH
SECRETARY OF STATE
[illegible signature]
Bolesław Piecha