

<p>In connection with the questions received to the following request for quotation:</p> <p style="text-align: center;"><b>19/2021 – ARG</b></p> <p><i>Organization and comprehensive execution of the phase I, First-in-Human type, clinical trial for a OATD-02 compound</i></p> <p>we provide answers to questions that have arisen up to 21/07/2021 15:00 (CET).</p>	<p>W związku z pojawieniem się pytań do postępowania konkursowego:</p> <p style="text-align: center;"><b>19/2021 – ARG</b></p> <p><i>Zorganizowanie i kompleksowe przeprowadzenie badania klinicznego pierwszej fazy typu 'First in Human' dla związku OATD-02</i></p> <p>zamieszczamy odpowiedzi na pytania, które pojawiły się do 21/07/2021 do godz. 15:00.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Questions concerning the object of the tender:</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Pytania w zakresie merytorycznych zapisów zaproszenia:</b></p>
<p>1.</p> <p>Could you please elaborate on the reasoning for sending the IMP via pharmaceutical wholesaler/central pharmacy rather than to the sites directly? Is the IMP going to be sent in large quantities or the matter is associated with Polish regulations?</p> <p>The IMP is planned to be shipped in large quantities (for now only two shipments from the manufacturing company are planned), and not all sites might have the ability to store the entire amount of IMP for the study, that's way we would like to have pharmaceutical wholesaler/central pharmacy from which we could send the drug to the sites. And it is very important that the IMP must be released for a clinical trial by the Contractor (stage II of the release; the manufacturing company will perform only stage I).</p>	<p>1.</p> <p>Czy mogliby Państwo wyjaśnić powody dla których wysyłka badanego produktu leczniczego ma nastąpić przez hurtownię farmaceutyczną/aptekę centralną, a nie bezpośrednio do ośrodków? Czy badany produkt leczniczy będzie wysyłany w dużych ilościach czy też powyższa kwestia jest związana z polskimi przepisami?</p> <p>Planowana jest wysyłka badanego produktu leczniczego w dużych ilościach (zaplanowano jak na razie dwie wysyłki od wytwórcy), w związku z tym, że nie wszystkie ośrodki mogą mieć możliwość przechowania całej ilości IMP do badania, chcielibyśmy zaangażować hurtownię farmaceutyczną/aptekę centralną, skąd lek będzie wysyłany do ośrodków. Bardzo ważne jest aby badany produkt leczniczy został zwolniony do badania klinicznego przez Wykonawcę (II etap zwolnienia; wytwórca wykona jedynie I etap zwolnienia).</p>
<p>2.</p> <p>We would like to gather your input on the following:</p> <p>IMP management:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amount of IMP shipped to the central pharmacy/wholesaler (total for both shipments)</li> </ul> <p>Capsule strength 1: between 660 - 830 jars Capsule strength 2: between 660 - 830 jars</p>	<p>2.</p> <p>Chcielibyśmy uzyskać informacje w następujących kwestiach:</p> <p>Zarządzanie badanym produktem leczniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ilość IMP jaka będzie wysyłana do hurtowni farmaceutycznej/apteki centralnej (łącznie dla 2 przesyłek)</li> </ul> <p>Kapsułki o mocy 1: między 660 - 830 pojemników Kapsułki o mocy 2: między 660 - 830 pojemników</p>

- How often would you like to receive a storage compliance report?  
CRO is responsible for management of IMP so it is your decision how often do you need to receive the report to supervise adequately the compliance. We need to be informed about each temperature deviation asap.

(As per appendix 6) Logistics

- Shipments to Central laboratory:  
Sample storage – Which type of samples, blood or DNA/RNA?  
The answer is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

How many samples for storage in total?

The answer is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

Container type – cryovials?

The answer is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

How long should central lab store the samples? Storage conditions?

6 months after clinical study report has been finalized and signed. Minus 80 st. C..

- o PK analysis – we would appreciate you detailing this part a bit.  
For blood samples: How many cycles should we estimate for the total number of samples?

The rest of the question is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

Questions considering PK analysis and shipments to OncoArendi were discussed during a call. The Ordering Party received a summary of this conversation from CRO (confidential information is included in the

- Jak często zamawiający chciałby otrzymywać raport zgodności przechowywania?

CRO będzie odpowiedzialne za zarządzanie IMP, więc do decyzji wykonawcy należy jak często będzie potrzebował raport w celu nadzorowania zgodności. Zamawiający oczekuje natychmiastowego informowania o każdym odchyleniu temperatury.

(Zgodnie z załącznikiem 6) Logistyka

- Wysyłki do laboratorium centralnego:  
Przechowywanie próbek – jaki rodzaj próbek, krew czy DNA/RNA?  
Odpowiedź znajduje się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

Ile łącznie próbek do przechowywania?

Odpowiedź znajduje się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

Rodzaj pojemnika – kriofiolki?

Odpowiedź znajduje się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

Jak długo laboratorium centralne powinno przechowywać próbki? Warunki przechowywania?

6 miesięcy po sfinalizowaniu i podpisaniu raportu z badania klinicznego. Temperatura minus 80 stopni Celsjusza.

- o analizy PK – będziemy wdzięczni za uszczegółowienie nieco tej kwestii.  
Dla próbek krwi: Ile cykli powinniśmy oszacować dla całkowitej liczby próbek?

Dalsza część pytania znajduje się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

Pytania dotyczące analizy PK i wysyłek do OncoArendi zostały omówione podczas rozmowy telefonicznej. Zamawiający otrzymał podsumowanie tej

<p>APPEN DIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OncoArendi will contract a biobank separately, CRO will be responsible for supervision of sampling and preparation of samples at the sites and their shipment to the biobank.</li> </ul> <p>Should we budget for 30 or 40 patients? The budget should be prepared for 40 patients as it is mentioned in the documents</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Will the drug be QP released for distribution in the European Union? I assume no, as you might require QP consultation services, is that correct? IMP will be QP certified. The QP certification will be a prove of EU GMP compliance as the IMP was manufactured in the EU.</li> <li>If not released, does the manufacturer hold an EU GMP Certificate? Yes</li> <li>Just to confirm, IMP will be sent in vials (=jars)? HDPE jars with PP cap</li> </ul>	<p>rozmowy od CRO, (poufne dane znajdują się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZA-PROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OncoArendi zakontraktuje biobank oddzielnie, CRO będzie odpowiedzialne za nadzór nad pobieraniem i przygotowaniem próbek w ośrodkach oraz za ich wysyłkę do biobanku.</li> </ul> <p>Czy budżet powinien uwzględniać 30 czy 40 pacjentów? Budżet powinien być przygotowany dla 40 pacjentów jak jest wskazane w dokumentacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czy lek zostanie dopuszczony do dystrybucji w Unii Europejskiej? Zakładam, że nie, ponieważ może to wymagać usług konsultacji QP, czy to się zgadza? IMP będzie posiadać certyfikat QP. Certyfikacja QP będzie dowodem zgodności z EU GMP, ponieważ IMP został wyprodukowany w UE.</li> <li>Jeśli nie został wydany, czy producent posiada certyfikat EU GMP? Tak</li> <li>Tylko dla potwierdzenia, IMP zostanie wysłany w fiolkach (=stoikach)? Słoiki HDPE z nakrętką PP</li> </ul>
<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Does OncoArendi want CRO to recommend a backup country (countries)? No</li> <li>Does CRO need to cost for patient travel reimbursement service? Yes</li> <li>Due to it being a first-in-human trial and small molecule, should CRO cost for vendor for central ECG?</li> </ul>	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czy OncoArendi wymaga, aby CRO zarekomendowało zapasowy kraj (kraje)? Nie</li> <li>Czy CRO powinno uwzględnić w wycenie serwis związany ze zwrotem kosztów podróży pacjenta? Tak</li> <li>Z uwagi że będzie to badanie typu 'First in Human' leku małowcząsteczkowego, czy CRO powinno uwzględnić w wycenie dostawcę usług centralnego odczytu EKG ?</li> </ul>

We don't need this type of a service in our study.

- Should the Survival Follow-up data (up to 6 months after last dose) collected in the Data Base? There is an option to collect via safety data base, this would allow to save some costs regarding EDC licenses?

You can use this solution - as long as there is an option to collect required data (as part of Survival Follow-Up, we collect not only the Survival Status (see the Schedule of Assessments table). Please note that if you close clinical database earlier, the database must be able to be updated (in case important information is received during observation) (in case they get some important information during the follow up).

- Will a central lab being used for safety lab (hematology/ biochemistry/ coagulation)? We assume not but please confirm? There is one exam that needs to be done at central laboratory. Please check information regarding the orotic acid excretion in the Schedule of Assessments table in the synopsis and in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG.

- Do you have any KOL or centers in Poland in mind with which you would like to cooperate? If yes that will help us looking into their detailed start up process and other possible requirements in advance?

We know about the early phase centers at Medical University at Gdańsk and National Institute for Oncology (COI) at Warsaw. Also a new such center will be opened at the Medical University of Łódź.

We do not have any preferred centers. The offer must include a valuation of 4 centers in accordance with the conditions indicated in the request for quotation. The final decision depends on the result of feasibility process.

Tego rodzaju usługa nie jest wymagana w naszym badaniu.

- Czy dane dotyczące przeżycia (do 6 miesięcy po ostatniej dawce) powinny być gromadzone w Bazie Danych? Istnieje możliwość zbierania danych za pośrednictwem bazy bezpieczeństwa, co pozwoliłoby na obniżenie części kosztów związanych z licencjami EDC. Wykonawca może użyć takiego rozwiązania jeżeli tylko jest możliwość gromadzenia wymaganych danych (w ramach Obserwacji przeżyciowej zbieramy nie tylko Statusy przeżyciowe - zob. tabela Schedule of Assessments). Zwracamy uwagę, że jeśli kliniczna baza danych zostanie zamknięta wcześniej, baza musi mieć możliwość uaktualnienia (na wypadek otrzymania ważnych informacji w trakcie obserwacji).
- Czy laboratorium centralne będzie wykorzystywane jako laboratorium do analizy pomiarów bezpieczeństwa (hematologia/biochemia/koagulacja)? Zakładamy, że nie, ale prosimy o potwierdzenie? Jest jedno badanie, które musi być wykonane w laboratorium centralnym. Prosimy o sprawdzenie informacji dotyczących kwasu orotowego w tabeli Schedule of Assessments w synopsis oraz w Załączniku nr 6 do Zaproszenia do składania ofert nr 19/2021 – ARG.
- Czy zamawiający ma na uwadze któregoś z głównych opiniodawców lub ośrodków w Polsce z którymi chciałby współpracować? Jeżeli tak, pomogłoby to nam z wyprzedzeniem przyjrzeć się ich szczegółowemu procesowi start-up i innym możliwym wymaganiom? Wiadomo nam o istnieniu ośrodków wczesnych faz przy Uniwersytecie Medycznym w Gdańsku oraz o Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie. Dodatkowo nowy ośrodek zostanie otwarty na Łódzkim Uniwersytecie Medycznym. Nie mamy żadnych preferowanych ośrodków. Oferta musi zawierać wycenę 4 ośrodków zgodnie z warunkami wskazanymi w zapytaniu ofertowym. Ostateczna decyzja będzie zależała od wyników procesu feasibility.

4.

#### P.K. Analysis Support

- After taking a look to the study protocol, the number of analytes to be included in the PK assessment is not totally clear. Could you please clarify if the PK will be assessed in only one analyte (parent-drug) or if any metabolites will also be included? In that case, please specify the number of metabolites.

The answer is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

#### cLab

- It would be really helpful if you could let us know for which analysis we should quote.

The rest of the question and answer is included in the APPENDIX NO 6 TO REQUEST FOR THE PROPOSAL NO. 19/2021- ARG (CONFIDENTIAL)

- What is the form of the IMP – tablets, capsules...? What is the primary packaging of the IMP?

Capsules. Primary packaging in HDPE jars with PP cap.

- Will different strengths of the IMP be used, if yes, how many?

Yes, two strengths

- What is the handling temperature of the IMP?

The conditions are mentioned in point IV C in the REQUEST FOR PROPOSAL No 19/2021- ARG

- Is packaging and labelling to be performed by external vendor contracted by CRO?

No. The investigational medicinal product will be packed and labelled by the company that is responsible for the production of the drug for the study.

4.

#### Analiza P.K.

- Po zapoznaniu się z protokołem badania liczba analitów, które należy uwzględnić w ocenie PK, nie jest do końca jasna. Czy możemy prosić o wyjaśnienie, czy PK będzie oceniane tylko w jednym analizie (leku macierzystym), czy też metabolity, jeśli w ogóle, również zostaną uwzględnione? W takim przypadku proszę podać liczbę metabolitów.

Odpowiedź znajduje się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

#### Laboratorium centralne

- Byłoby bardzo pomocne wskazanie, które analizy powinniśmy uwzględnić.

Dalsza część pytania jak i odpowiedź znajdują się w ZAŁĄCZNIKU NR 6 DO ZAPROSZENIA DO SKŁADANIA OFERT NR 19/2021- ARG (POUFNY)

- Jaką postać będzie miał badany produkt leczniczy – tabletki, kapsułki ...? Jakie będzie podstawowe opakowanie badanego produktu leczniczego?

Kapsułki. Opakowanie podstawowe słoiki HDPE z nakrętką PP.

- Czy badany produkt leczniczy będzie różnej mocy, jeśli tak, to ile?

Tak, dwie moce

- Jaka jest temperatura przetrzymywania badanego produktu leczniczego?

Warunki zostały wymienione w punkcie IV C w Zaproszeniu do składania ofert nr 19/2021- ARG

- Czy pakowanie oraz etykietowanie będzie wykonane przez dostawcę zewnętrznego zakontraktowanego przez CRO?

Nie. Badany produkt leczniczy zostanie zapakowany i oznakowany przez firmę, która jest odpowiedzialna za produkcję leku do badania.

<ul style="list-style-type: none"> <li>Please kindly provide quantity and overage The amount of IMP shipped to the central pharmacy/wholesaler: Capsule strength 1: between 660 - 830 jars* Capsule strength 2: between 660 - 830 jars * *The amount can be changed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uprzejmie prosimy o podanie ilości i nadwyżki Ilość badanego produktu leczniczego wysłana do hurtowni farmaceutycznej/apteki centralnej : Kapsułki o mocy 1: między 660 - 830 opakowań* Kapsułki o mocy 2: między 660 - 830 opakowań* * Ilość może ulec zmianie</li> </ul>
<p>5. <b>CRO:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Please confirm if early phase centers are already selected? If so, is it possible to obtain information (at least) in which cities are they located? We know about the early phase centers at Medical University in Gdańsk and National Institute for Oncology (COI) in Warsaw. Also a new such center will be opened at the Medical University of Łódź. We do not have any preferred centers. The offer must include a valuation of 4 centers in accordance with the conditions indicated in the request for quotation. The final decision depends on the result of feasibility process.</li> <li>Please confirm whether the estimation of insurance policy should be added to the offer? Yes</li> <li>We have a person with 5 years of experience in submitting documentation, but due to the experience in clinical trials, this person holds a higher position than specialist. Therefore, should we allocate a person holding such a position or a person who has appropriate experience but holds a different position? Yes, we allow such a possibility if the person has a minimum of five years of experience in the preparation, submission of regulatory documentation and contacts with regulatory authorities (including URPL), as well as bio-ethical committees (including committees located in Poland).</li> </ol>	<p>5. <b>CRO:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Prosimy o potwierdzenie czy ośrodki wczesnej fazy są już wytypowane? Jeśli tak, to czy jest możliwość pozyskania informacji (co najmniej) w jakich miastach się znajdują? Wiadomo nam o istnieniu ośrodków wczesnych faz przy Uniwersytecie Medycznym w Gdańsku oraz o Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie. Dodatkowo nowy ośrodek zostanie otwarty na Łódzkim Uniwersytecie Medycznym. Nie mamy żadnych preferowanych ośrodków. Oferta musi zawierać wycenę 4 ośrodków zgodnie z warunkami wskazanymi w zapytaniu ofertowym. Ostateczna decyzja będzie zależała od wyników procesu feasibility.</li> <li>Prosimy o potwierdzenie czy szacunek polisy ubezpieczeniowej należy doliczyć do oferty? Tak</li> <li>Mamy osobę z 5-letnim doświadczeniem w składaniu dokumentacji, ale z uwagi na ich staż w badaniach klinicznych, znajdują się na stanowiskach starszych niż specjalista. Zatem, czy do zadań sumacyjnych należy alokować osobę zajmująca konkretnie takie stanowisko czy też może być osoba z innym tytułem a mająca submisje w zakresie obowiązków? Tak, dopuszczamy taką możliwość o ile osoba ta posiada minimum 5-letnie doświadczenie w przygotowywaniu i składaniu dokumentacji regulacyjnej oraz kontaktach z organami regulacyjnymi (w tym także z URPL) i komisjami bioetycznymi (z włączeniem komisji na terenie Polski).</li> </ol>



<p>4. Does the Ordering Party prefer to continue cooperation with Charles River in the scope of selected laboratory activities? We have no preferences, but choosing the right laboratory and providing the highest quality data has a high priority for us.</p> <p>5. Will be the results from preclinical studies available to the contractor? This will be helpful for the determination of metabolites. If the results from preclinical studies are not available, it will mean that the selected PK lab (other than Charles River) will have to do a lot of (expensive) preparatory work. Information regarding bioanalytical method for both the main compound and biomarkers determination (developed and validated for pre-clinical studies) will be available to the Contractor. Identification of metabolites will be conducted at OncoArendi.</p> <p><b>Zarządzanie IMP oraz dystrybucja:</b></p> <p>1. Is the valuation of the service supposed to include the receipt of the IMP from the manufacturer (if so, with what frequency and from where)? No, the manufacturer will deliver IMP to the pharmaceutical wholesaler/central pharmacy contracted by CRO.</p> <p>2. What is the expected method of IMP delivery to the Contractor's warehouse (e.g. delivery in full or in installments)? At this moment we plan 2 installments.</p> <p>3. Whether eg. labeling, packaging is to be covered by the service? No. It will be done by the manufacturer.</p> <p>4. What are the storage and transport conditions of the IMP? Storage and transport should be at room temperature (temperature range - in accordance with point IV C) of the Request for proposal No. 19/2021 - ARG - will be provided after the tender procedure has been resolved).</p>	<p>4. Czy Zamawiający preferuje kontynuację współpracy z Charles River w zakresie wybranych aktywności laboratoryjnych? Nie mamy preferencji, ale wybór odpowiedniego laboratorium i dostarczenie najwyższej jakości danych ma dla nas wysoki priorytet.</p> <p>5. Czy zostaną udostępnione wykonawcy wyniki z etapu przedkliniki? Będzie to pomocne przy oznaczeniu metabolitów. Jeśli nie zostaną udostępnione wyniki z etapu przedkliniki oznaczać to będzie, że wybrany PK lab (inny niż Charles River) będzie musiał wykonać dużo (kosztownej) pracy na etapie przygotowawczym. Informacje dotyczące metody bioanalitycznej do oznaczania zarówno związku głównego jak i biomarkerów (rozwiniętej i zwalidowanej do badań przedklinicznych), zostaną udostępnione Wykonawcy. Identyfikacja metabolitów zostanie przeprowadzona w OncoArendi.</p> <p><b>IMP management and distribution:</b></p> <p>1. Czy wycena usługi ma obejmować odbiór produktów badanych od wytwórcy (jeśli ta to z jaką częstotliwością i skąd)? Nie. Wytwórca dostarczy IMP do hurtowni /apteki centralnej, która zostanie zakontraktowana przez CRO.</p> <p>2. Jaki jest przewidywany sposób dostarczania leków do magazynu Wykonawcy (np. czy w całości, czy w transzach)? Na ten moment planujemy dwie transze.</p> <p>3. Czy usługa ma obejmować np. etykietowanie, pakowanie? Nie. To zakres sług Wytwórcy.</p> <p>4. Jakie są warunki przechowywania i transportu produktu? Przechowywanie jak i transport mają być w temperaturze pokojowej (zakres temperaturowy - zgodnie z pkt IV C) Zaproszenia do składania ofert nr 19/2021- ARG - zostanie podany po rozstrzygnięciu postępowania ofertowego).</p>
--	---

<p>5. Will there be a Batch Certificate of the final IMP issued by a Qualified Person from the manufacturer's site, which will be delivered to the contractor? <b>Yes.</b></p> <p>6. Will the Ordering Party agree to sign an agreement between QP of the manufacturer and QP of the contractor? <b>Yes in case of contract between the manufacturer's QP and the QP who is a sub-contractor of the CRO. We agree to such solution, we reserve the right to review the contract.</b></p> <p>7. Is the Ordering Party able to determine the number of products to be utilized? <b>Not at this stage.</b></p> <p>8. Is the valuation of the service supposed to include the receipt of products for utilization (if so, with what frequency)? <b>Yes. Receipt should take place after the end of the study.</b></p>	<p>5. Czy dostępny będzie Certyfikat Serii końcowego produktu leczniczego wystawiony przez Osobę Wykwalifikowaną ze strony Wytwórcy, który zostanie potencjalnie dostarczony do wykonawcy? <b>Tak.</b></p> <p>6. Czy Zamawiający zgodzi się na podpisanie Umowy między QP Wytwórcy oraz QP wykonawcy? <b>Tak, w przypadku umowy między QP wytwórcy i QP będącego podwykonawcą CRO. Zgadza się na takie rozwiązania, zastrzegając sobie jednocześnie prawo wglądu do umowy.</b></p> <p>7. Czy Zamawiający jest w stanie określić ilość produktów poddawanych utylizacji? <b>Na ten moment nie.</b></p> <p>8. Czy wycena usługi ma obejmować odbiór produktów do utylizacji (jeśli tak, to z jaką częstotliwością)? <b>Tak. Odbiór powinien nastąpić po zakończeniu badania.</b></p>
<p><b>The deadline for submitting offers is extended to 08/04/2021 at 11:59 p.m.</b></p>	<p><b>Termin składania ofert zostaje wydłużony do 04.08.2021 do godz. 23:59.</b></p>