



Smlouva o sponzorovaném klinickém
hodnocení

Sponsored Clinical Trial Agreement

**A Phase 3, Multicenter, Randomized,
Double-blind, Double-dummy, Active-
controlled Study to Assess the Efficacy and
Safety of Maribavir Compared to
Valganciclovir for the Treatment of
Cytomegalovirus (CMV) Infection in
Hematopoietic Stem Cell Transplant
Recipients**

**A Phase 3, Multicenter, Randomized,
Double-blind, Double-dummy, Active-
controlled Study to Assess the Efficacy and
Safety of Maribavir Compared to
Valganciclovir for the Treatment of
Cytomegalovirus (CMV) Infection in
Hematopoietic Stem Cell Transplant
Recipients**

Shire ViroPharma, Incorporated
Klinický protokol č. SHP620-302

Shire ViroPharma, Incorporated
Clinical Protocol No. SHP620-302

TATO SMLOUVA O
SPONZOROVANÉM KLINICKÉM
HODNOCENÍ („Smlouva“) je uzavřena k datu
posledního podpisu („Datum účinnosti“) mezi
společnostmi Shire Human Genetic Therapies,
Inc. (jako pobočky Shire ViroPharma,
Incorporated), se sídlem v 300 Shire Way,
Lexington, MA 02421 USA („Zadavatel“)

THIS SPONSORED CLINICAL
TRIAL AGREEMENT (the “Agreement”) is
made as of the date of the last signature (the
“Effective Date”), by and among Shire Human
Genetic Therapies, Inc. (as an affiliate of Shire
ViroPharma, Incorporated) having a place of
business at 300 Shire Way, Lexington, MA
02421 USA (“Sponsor”)

a

and

Ústav hematologie a krevní transfuze, p.o.
se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha
2, Česká republika, zastoupená prof. MUDr.
Petrem Cetkovským, Ph.D., MBA, ředitelem

Ustav hematologie a krevní transfuze, p.o.
with its registered address at U Nemocnice
2094/1, 128 20 Praha 2, Czech Republic,
represented by prof. MUDr. Petr Cetkovský,
Ph.D., MBA, director

IČ: 00023736

Company ID no.: 00023736

DIČ: CZ00023736

Tax ID no.: CZ00023736

(„Zdravotnické zařízení“)

(“Institution”)

a

and

XXX, s místem provádění činnosti na adrese
Ústav hematologie a krevní transfuze, p.o.,
U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká
republika,
(„Zkoušející“)
(Zkoušející společně se Zdravotnickým

XXX, with place of business at **Ústav
hematologie a krevní transfuze, p.o.**, U
Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Czech
Republic,
(the “Investigator”)

-1-

zařízením „Řešitelské centrum“). Pro účely této Smlouvy mohou být Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Zkoušející jednotlivě označováni jako „Smluvní strana“ a společně jako „Smluvní strany“.

VZHLEDEM K TOMU, že Shire Human Genetic Therapies Inc. Je pobočkou Shire VovoPharmy Incorporated a oba subjekty jsou registrované na stejné adrese a jsou součástí skupiny společností Shire. Jako původní vynálezce Hodnoceného přípravku, Shire VivoPharma Incorporated je partnerem Shire Human Genetic Therapies Inc. v dohledu nad smlouvami s Řešitelskými centry.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel pověřil společnost Shire Pharmaceuticals Development, Limited, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, UK jako svého zákonného zástupce v Evropské unii;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si Zadavatel přeje získat služby Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího za účelem provádění klinického hodnocení s hodnoceným léčivým přípravkem Zadavatele označeným jako Maribavir® („Hodnocený přípravek“);

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zkoušející je zaměstnancem Zdravotnického zařízení, se zkušenostmi v provádění výzkumných klinických hodnocení u lidí, který bude vykonávat funkci hlavního zkoušejícího pro Klinické hodnocení (definovaného níže);

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zkoušející a Zdravotnické zařízení posoudili dostatek informací týkajících se Protokolu (definovaného níže), aby vyhodnotili svůj zájem účastnit se Klinického hodnocení, a jak Zkoušející, tak i Zdravotnické zařízení mají vybavení pro provádění Klinického hodnocení a přejí si Klinické hodnocení provádět podle podmínek uvedených v této Smlouvě;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel uzavřel smlouvu se společností PPD Investigator Services LLC, 929 North Front St,

(the Investigator together with the Institution, the “Site”). For purposes of this Agreement, each of Sponsor, Institution, and the Investigator may be referred to as a “Party” and together as the “Parties.”

WHEREAS, Shire Human Genetic Therapies, Inc. is a corporate affiliate of Shire ViroPharma Incorporated, and both entities have the same business address and are part of the Shire group of companies. As original developer of the Study Medication, Shire ViroPharma Incorporated is partnering with Shire Human Genetic Therapies, Inc. to oversee contracting with Study sites.

WHEREAS, Sponsor has designated Shire Pharmaceuticals Development, Limited, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, UK as its legal representative in the European Union;

WHEREAS, Sponsor desires to obtain the services of Institution and the Investigator to conduct a clinical trial on Sponsor’s investigational drug identified as Maribavir® (the “Study Medication”);

WHEREAS, the Investigator is an employee of Institution, experienced in the conduct of clinical research studies in humans, who shall serve as the principal investigator for the Study (defined below);

WHEREAS, the Investigator and Institution have reviewed sufficient information regarding the Protocol (defined below) to evaluate his/her/its interest in participating in the Study, and the Investigator and Institution both are equipped to undertake the Study and desire to perform the Study on the terms and conditions set forth herein;

WHEREAS, Sponsor has contracted with PPD Investigator Services LLC, 929 North Front St, Wilmington, NC 28401, USA and its affiliates

Wilmington, NC 28401, USA a jejími pobočkami (dále jen „CRO“), aby poskytovala podpůrné služby, které usnadní Zadavateli dohled, monitorování a organizování Klinického hodnocení v souladu s hlavou 21 CFR částí 312.52 a v souladu s touto Smlouvou; Zadavatel pověřil CRO, aby zařizovala komunikaci mezi Zadavatelem a Zdravotnickým zařízením a Zkoušejícím týkající se Klinického hodnocení a této Smlouvy; a po písemném oznámení Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu může Zadavatel pověřit jiné takové organizace, aby nahradily CRO nebo s ním spolupracovaly při provádění těchto služeb pro Zadavatele a Zdravotnické zařízení, a Zkoušející umožní takovému dalším organizacím provádět některé nebo všechny povinnosti Zadavatele podle této Smlouvy;

NYNÍ TEDY, s ohledem na vzájemné dohody a smlouvy uvedené v tomto dokumentu Smluvní strany se záměrem být právně vázány uzavřely tuto Smlouvu a výslovně se dohodly takto:

1. Protokol Klinického hodnocení.

A. Řešitelské centrum bude provádět klinické hodnocení nazvané „Multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze 3 k posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem maribavir v porovnání s léčbou stanovenou zkoušejícím lékařem u pacientů po transplantaci s cytomegalovirovou (CMV) infekcí, která je refrakterní nebo rezistentní k léčbě ganciclovirem, valganciclovirem, foscarnetem nebo cidofovirem“ („Klinické hodnocení“) ve Zdravotnickém zařízení v přísném souladu s protokolem, který je zde zahrnut jako odkaz, který může být dále doplněn podle podmínek této Smlouvy („Protokol“). Protokol stanoví činnosti a povinnosti klinického výzkumu, které mají být prováděny, uskutečňovány a dodržovány s veškerou náležitou péčí Řešitelského centra. Protokol bude považován za konečný poté, co bude podepsán Zadavatelem a Zkoušejícím a schválen příslušným regulačním úřadem

(hereinafter, “CRO”) to provide support services to facilitate Sponsor’s oversight, monitoring, and administration of the Study in accordance with 21 CFR Part 312.52 and with this Agreement; Sponsor has authorized CRO to handle Sponsor communications with Institution and Investigator with respect to the Study and this Agreement; and, upon written notice to Institution and Investigator, Sponsor may designate other such organizations to replace or work with CRO in the performance of such services for Sponsor, and Institution and Investigator shall permit such other organizations to perform any or all of Sponsor’s obligations under this Agreement;

NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual covenants and agreements herein, the Parties, intending to be legally bound, have entered into this Agreement and do specifically agree as follows:

1. Study Protocol.

A. The Site will conduct the study entitled “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir” (the “Study”) at Institution in strict accordance with the Protocol, incorporated herein by reference, as may be further amended pursuant to the terms of this Agreement (the “Protocol”). The Protocol sets forth the clinical research activities and responsibilities to be undertaken, pursued, and followed with all due diligence by the Site. The Protocol shall be considered final after it is signed by Sponsor and the Investigator and approved by the relevant regulatory authority (“RA”) and Ethics Committee (“EC”). Thereafter, the Protocol may be amended only

(„RÚ“) a etickou komisí („EK“). Protokol tedy může být změněn pouze na základě předchozího písemného souhlasu Zadavatele a následného schválení RÚ/EK. Smluvní strany souhlasí, že v případě konfliktu mezi ustanoveními Protokolu a této Smlouvy budou určující ustanovení této Smlouvy s výjimkou případů souvisejících přímo s klinickými postupy nebo bezpečností pacienta, u nichž budou určující ustanovení Protokolu.

B. Aniž by bylo dotčeno předchozí, Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že pokud Zkoušející určí podle svého nejlepšího lékařského posouzení, že kvůli eliminaci zjevného bezprostředního rizika pro zdraví nebo bezpečnosti jakéhokoli subjektu účastnícího se Klinického hodnocení je nutná odchylka od Protokolu, může se odchýlit od Protokolu; Zkoušející však bude (i) po celou dobu jednat v souladu s obecně přijatými standardy klinického hodnocení a lékařské praxe a veškerými příslušnými federálními, státními nebo místními zákony a právními předpisy, a (ii) okamžitě písemně oznámí Zadavateli skutečnosti, které vedly k nutnosti odchýlení se, a jakými odlišnými postupy se řídil. Kromě výjimky uvedené v předchozí větě nebude Řešitelské centrum pozměňovat nebo se odchýlovat od Protokolu bez předchozího písemného schválení Zadavatele nebo jeho zástupce a podle potřeby RÚ/EK a Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv v USA („FDA“), v souladu s požadavky FDA podle hlavy 21 C.F.R § 312.30.

2. Provádění klinického hodnocení.

A. Řešitelské centrum bude provádět a zajistí, aby jeho zaměstnanci a zástupci prováděli Klinické hodnocení za přísného dodržování všech platných federálních, národních, státních nebo místních nebo jiných jurisdikčních zákonů, předpisů, nařízení, vnitřních předpisů, směrnic, pokynů a státních požadavků, které mohou platit pro Smluvní strany, Tým klinického hodnocení a/nebo Klinické hodnocení („Platné právní předpisy“), zejména:

by prior written consent of Sponsor and subsequent approval by the RA/EC. The Parties agree that in the event of a conflict between the terms of the Protocol and the terms of this Agreement, the terms of this Agreement shall govern, except in the case of matters relating directly to clinical procedures or patient safety, with respect to which the terms of the Protocol shall prevail.

B. Notwithstanding the foregoing, the Parties acknowledge and agree that if the Investigator determines in his/her best medical judgment that a deviation from the Protocol is necessary to eliminate an apparent immediate hazard to the health or safety of any subject participating in the Study, he or she may deviate from the Protocol; provided, however, that the Investigator shall (i) at all times act in accordance with generally accepted standards of clinical study and medical practice and any and all applicable federal, state, or local laws and regulations, and (ii) immediately notify Sponsor in writing of the facts giving rise to the need for the deviation and the alternate procedures followed. Except as provided for in the previous sentence, the Site shall not amend or deviate from the Protocol without the prior written approval of Sponsor or its designee and, as appropriate, the RA/EC and the U.S. Food and Drug Administration (“FDA”), in accordance with FDA requirements under 21 C.F.R. § 312.30.

2. Conduct of Study.

A. The Site shall, and shall ensure that its employees and agents shall, conduct the Study in strict compliance with any and all applicable federal, national, state, local or other jurisdictional laws, rules, regulations, policies, guidelines, guidances, and governmental requirements, as may be applicable to the Parties, Study Personnel, and/or the Study (“Applicable Law”), including without limitation:

i. „Kodex federálních právních předpisů (Code of Federal Regulations)“ v USA, Hlava 21 C.F.R. Části 50, 54, 56 a 312; požadavky „Federálního zákona o potravinách, lécích a kosmetických přípravcích“ (“FDCA”) a jakékoli obdobné nebo následné právní předpisy; všechny vnitřní předpisy nebo pokyny vydané FDA;

ii. všechny platné zákony, vnitřní předpisy nebo pokyny vydané Evropskou lékovou agenturou („EMA“); všechny platné požadavky „Federálního zákona o kontrolovaných látkách“ v USA, prosazovaných „Protidrogovou správou (Drug Enforcement Administration)“ v USA („DEA“);

iii. Směrnice pro správnou klinickou praxi vytvořené Mezinárodní konferencí o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčivých přípravků pro humánní použití („ICH“), jak jsou přijata nebo vydána jakýmkoli státním úřadem nebo jiným regulačním úřadem včetně FDA a EMA (společně „GCP“ nebo „Směrnice GCP“),

iv. všechny platné místní, státní, federální a národní zákony a právní předpisy týkající se ochrany soukromí, osobních údajů a zdravotních údajů včetně „Zákona o přenositelnosti zdravotního pojištění a odpovědnosti“ z roku 1996 a všechny předpisy a oficiální pokyny v něm vyhlášené („HIPAA“), a Evropské směrnice o ochraně údajů (95/46/EC)(společně „Předpisy týkající se soukromí“);

v. všechny platné právní předpisy týkající se testování HIV;

vi. všechny platné místní, státní, federální a národní zákony a

i. the U.S. Code of Federal Regulations, 21 C.F.R. Parts 50, 54, 56 and 312; the requirements of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (“FDCA”) and any similar or successor legislation; any policies or guidance issued by the FDA;

ii. all applicable rules, policies, or guidance issued by the European Medicines Agency (“EMA”); all applicable requirements of the U.S. Federal Controlled Substances Act, as enforced by the U.S. Drug Enforcement Administration (“DEA”);

iii. the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (“ICH”) Guidelines for Good Clinical Practices as adopted or issued by any governmental or other regulatory authority, including FDA and EMA (collectively, “GCP” or “GCP Guidelines”),

iv. all applicable local, state, federal, and national laws and regulations regarding the protection of privacy, personal data, and medical data, including the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 and any regulations and official guidance promulgated thereunder (“HIPAA”), and the European Data Protection Directive (95/46/EC) (collectively, the “Privacy Regulations”);

v. all applicable state HIV testing laws;

vi. all applicable local, state, federal, and national laws and

právní předpisy týkající se hlášení všech poplatků a jiných výdajů placených zdravotníkům, zejména ustanovení o transparentnosti plateb lékařům stanoveného v § 1128G (e)(6) Zákona o sociálním zabezpečení vloženým bodem 6002 Zákona o dostupné péči („**Federální zákon o transparentnosti v USA**“);

vii. všechny platné protikorupční zákony, zejména Zákon o zahraničních korupčních praktikách z roku 1977 v platném znění, Hlava 15 U.S.C. §§ 78dd-1, a další, Zákon o korupci Velké Británie, předpisy a nařízení jím vyhlášené; všechna platná nařízení Federálního zákona proti úplatkům USA; a

viii. všechny obecně přijímané profesionální standardy.

B. Řešitelské centrum dále souhlasí, že bude provádět klinické hodnocení v souladu se všemi podmínkami uloženými FDA a RÚ/EK a všemi požadavky Zdravotnického zařízení.

C. Aby se předešlo pochybnostem, bude i Zadavatel podléhat Platným právním předpisům.

D. Po předchozím písemném souhlasu Zadavatele může Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející používat další zkoušející, jiné zaměstnance Zdravotnického zařízení a dodavatele, aby prováděli služby související s Klinickým hodnocením podle této Smlouvy (společně se Zkoušejícím „Tým klinického hodnocení“). Zdravotnické zařízení zajistí, aby:

i. Byl pro klinické hodnocení přidělen dostatečný počet kvalifikovaného Týmu klinického hodnocení, aby splnilo své povinnosti podle této Smlouvy;

ii. Celý Tým klinického

regulations regarding the reporting of any fees and other expenditures paid to healthcare professionals, including without limitation, the Physician Payment Sunshine Provision set forth in Section 1128G(e)(6) of the Social Security Act, added in by Section 6002 of the Affordable Care Act (the “**US Federal Sunshine Act**”);

vii. all applicable anti-bribery legislation, including without limitation, the Foreign Corrupt Practices Act of 1977, as amended, 15 U.S.C. §§ 78dd-1, et seq., and the UK Bribery Act, and the rules and regulations promulgated thereto; all applicable requirements of the U.S. Federal Anti-Kickback law; and

viii. all generally accepted professional standards.

B. The Site further agrees to conduct the Study in accordance with all conditions imposed by the FDA and the RA/EC, and all requirements of the Institution.

C. For the avoidance of doubt, Sponsor also shall be subject to Applicable Law.

D. Upon the prior written consent of Sponsor, Institution and/or Investigator may use sub-investigators, other employees of Institution, and contractors to perform Study-related services under this Agreement (together with Investigator, “Study Personnel”). Institution shall ensure that:

i. Adequate numbers of qualified Study Personnel are assigned to the Study to meet its obligations under this Agreement;

ii. All Study Personnel

hodnocení bude plnit své úkoly v rámci Klinického hodnocení a plnit své povinnosti podle této Smlouvy včetně přísného dodržování Protokolu a pokynů Zkoušejícího;

iii. Celý Tým klinického hodnocení bude mít potřebné licence a oprávnění, která mohou být požadována pro plnění úkolů v rámci Klinického hodnocení, a na požádání Zadavatele předloží takovýto zdokumentovaný důkaz o všech takových licencích a oprávněních;

iv. Celý Tým klinického hodnocení dostane potřebné informace, školení a výcvik týkající se všech platných regulačních požadavků, správného provádění Protokolu, Směrnic GCP a všech dalších příslušných směrnic souvisejících s Klinickým hodnocením a prováděním Protokolu a na požádání Zadavatele předloží takto zdokumentovaný důkaz o všech takových školeních a výcviku; a

v. Kterýkoli člen Týmu klinického hodnocení, který není zaměstnancem Zdravotnického zařízení, bude dodržovat stejné podmínky, které váží Zkoušejícího podle této Smlouvy.

E. Aniž by bylo dotčeno předchozí, Řešitelské centrum dále souhlasí, že při provádění Klinického hodnocení Řešitelské centrum a zaměstnanci a zástupci Řešitelského centra budou:

i. poskytovat každému potenciálnímu subjektu písemné a ústní informace o rizicích, výhodách a požadavcích souvisejících s účastí v Klinickém hodnocení a získají od každého subjektu předem podepsaný a datem opatřený formulář písemného souhlasu, který byl předtím schválen RÚ/EK a Zadavatelem a který je v

perform their Study responsibilities and fulfill their obligations under this Agreement, including strict adherence to the Protocol and the Investigator's instructions;

iii. All Study Personnel have the necessary licenses and certifications as may be required to perform their Study responsibilities, and shall, upon request of Sponsor, provide such documented evidence of any such licenses and certifications;

iv. All Study Personnel receive the necessary information, education, and training in any applicable regulatory requirements, proper performance of the Protocol, GCP Guidelines, and any other applicable guidelines relevant to the Study and performance of the Protocol, and shall, upon request of Sponsor, provide such documented evidence of any such education and training; and

v. Any Study Personnel not employed by Institution shall comply with the same terms that bind Investigator hereunder.

E. Without limitation of the foregoing, the Site further agrees that, in the performance of the Study, the Site and the Site's employees and agents shall:

i. provide to each potential subject verbal and written information about the risks, benefits, and requirements associated with Study participation and obtain in advance from each Study subject a signed and dated written consent form that has received prior approval from the RA/EC and Sponsor and that is

souladu s Protokolem, touto Smlouvou a dodržuje hlavu 21 C.F.R. části 50 a 56, HIPAA nebo jiné Platné právní předpisy o ochraně soukromí, Směrnice GCP a další Platné právní předpisy;

ii. vyžadovat, aby se žádný subjekt Klinického hodnocení nemohl současně účastnit žádného dalšího klinického hodnocení, v němž je podáván hodnocený přípravek. Pokud by se Řešitelské centrum dozvědělo o jakékoli takové souběžné účasti v klinickém hodnocení, oznámí to okamžitě Zadavateli;

iii. zajišťovat, že Zkoušející a Tým klinického hodnocení, pokud provádí zaslepené klinické hodnocení, bude zachovávat zaslepení Hodnoceného přípravku. Pokud nastane zdravotně neodkladná situace, která bude vyžadovat, aby Zkoušející u konkrétního subjektu porušil zaslepení, souhlasí Zkoušející, že to okamžitě oznámí Zadavateli;

iv. uchovávat a připravovat záznamy týkající se Klinického hodnocení a Subjektů účastnících se Klinického hodnocení, jak je specifikováno v Protokolu, a v souladu s hlavou 21 C.F.R. částí 312, Směrnicemi GCP a dalšími Platnými právními předpisy;

v. u všech subjektů vyplňovat záznamy subjektu hodnocení („CRF“) pomocí formuláře(ů) poskytnutých Zadavatelem nebo jeho jménem, ať již v papírové nebo elektronické formě, kontrolovat CRF záznamy, aby zajistili jejich přesnost a úplnost, pomáhat zástupcům a klinickým monitorům Zadavatele při okamžitém vyřešení všech nesrovnaností nebo chyb v CRF záznamech a za předpokladu, že bude zachována

consistent with the Protocol, this Agreement, and complies with 21 C.F.R. Parts 50 and 56, HIPAA or other Privacy Regulations, the GCP Guidelines, and other Applicable Law;

ii. require that no subject in the Study may participate concurrently in any other clinical study in which a study drug is given. Should Site become aware of any such concurrent study participation, it shall notify Sponsor immediately;

iii. ensure that Investigator and Study Personnel, if conducting a blinded study, maintain the blinding of the Study Medication. Should a medical emergency occur requiring Investigator to break the blind for a specific subject, Investigator agrees to notify Sponsor immediately;

iv. maintain and prepare records relating to the Study and subjects participating in the Study as specified in the Protocol and consistent with the requirements of 21 C.F.R. Part 312, GCP Guidelines, and other Applicable Law;

v. complete all subject case report forms (“CRFs”) using the form(s) provided by or on behalf of Sponsor, whether recorded on paper or in digital format, review the CRFs to assure their accuracy and completeness, assist the representatives and clinical monitors of Sponsor in promptly resolving any discrepancies or errors on CRFs, and, provided subject confidentiality is maintained, assist in performing audits of original subject records, laboratory

důvěrnost subjektu, budou pomáhat při provádění auditů původních záznamů subjektu, laboratorních zpráv nebo jiných původních zdrojových dat pro účely ověření údajů zapsaných do záznamů CRF;

vi. předkládat všechny údaje a všechny požadované informace Zadavateli nebo jeho zástupci a budou provádět všechny činnosti zde uvedené včas, účinným a kompetentním způsobem tak, aby byly striktně dodrženy časové plány stanovené Protokolem a touto Smlouvou;

vii. zajistí, že všechny klinické údaje budou přesné, úplné a čitelné a že takové údaje budou kdykoli na základě odpovídající žádosti během běžné pracovní doby neprodleně a zcela poskytnuty a vytvořeny pro inspekci a použití Zadavatele nebo jeho zástupce;

viii. spolupracovat se Zadavatelem a jeho zástupcem při jejich veškerém úsilí podporovat a monitorovat Klinické hodnocení, zejména tím, že v souladu s ust. zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách umožní Zadavateli a/nebo jeho zástupci přístup do zařízení přímo v místě, kde je Klinické hodnocení prováděno, a ke všem záznamům a dalším dokumentům souvisejícím s prováděním Klinického hodnocení, které budou rozumně požadovány Zadavatelem nebo jeho zástupcem, a to tím, že budou poskytovat veškerou požadovanou dokumentaci včas a organizovaně a budou Zadavatele trvale plně informovat o postupu Klinického hodnocení;

ix. zaznamenávat všechny nežádoucí příhody na stránku(y) Nežádoucí příhody v záznamu(ech) CRF a hlásit všechny

reports, or other raw data sources for the purpose of verifying data recorded on the CRFs;

vi. submit all data and all requested information to Sponsor or its designee, and undertake all activities hereunder in a timely, efficient, and competent manner so that the time schedules set forth in the Protocol and this Agreement are strictly met;

vii. ensure that all clinical data are accurate, complete, and legible, and that such data are promptly and fully disclosed to and produced for the inspection and use of Sponsor or its designee at any time upon reasonable request during normal business hours;

viii. cooperate with Sponsor and its designee in all of their efforts to support and monitor the Study, including without limitation, allowing Sponsor and/or its designee in accordance with Act. No 372/2017 Coll., on health care services on-site access to the facilities where the Study is being conducted and any and all records and other documents associated with the conduct of the Study as reasonably requested by Sponsor or its designee, providing all requested documentation in a timely and organized manner, and keeping Sponsor fully apprised of the progress of the Study;

ix. record all adverse events on the Adverse Events page(s) of the CRFs and report all adverse events and serious adverse events in

nežádoucí příhody a závažné nežádoucí příhody v souladu s hlavou 21 C.F.R. části 312, Směrnicemi GCP a Protokolem a bude spolupracovat se Zadavatelem při zjišťování a řešení neočekávaných událostí zahrnujících Hodnocený přípravek nebo jeho použití v Klinickém hodnocení;

x. uchovávat všechny záznamy související s Klinickým hodnocením, zejména všechny záznamy, které požaduje FDA, aby byly uchovávány podle hlavy 21 C.F.R. části 312 po dobu požadovanou Platnými právními předpisy a předtím, než Řešitelské centrum provede jakákoli opatření s jakýmkoli Záznamy klinického hodnocení, poskytne předtím písemné oznámení Zadavateli a na základě žádosti Zadavatele a za přiměřené náklady Zadavatele bude Řešitelské centrum buď tyto Záznamy klinického hodnocení uchovávat po dobu specifikovanou Zadavatelem, nebo tyto záznamy pošle Zadavateli, podle toho, co určí Zadavatel;

xi. spolupracovat se Zadavatelem a podporovat ho s ohledem na příslušné žádosti nebo komunikace s příslušným RÚ/EK; a

xii. provádět Klinické hodnocení výhradně v zařízeních Řešitelského centra; místo provádění Klinického hodnocení nesmí být změněno bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele.

F. Zdravotnické zařízení dále prohlašuje a zaručuje Zadavateli, že:

i. Řešitelské centrum ani nikdo z jeho zaměstnanců nebo zástupců provádějících Klinické hodnocení (1) není vázán žádnými smluvními nebo jinými závazky nebo omezeními, která

accordance with 21 C.F.R. Part 312, GCP Guidelines, and the Protocol and cooperate with Sponsor in identifying and resolving unexpected occurrences involving the Study Medication or its use in the Study;

x. retain all records relating to the Study, including without limitation, all records that the FDA requires to be maintained under 21 C.F.R. Part 312, for the period required by Applicable Law, and prior to the Site's disposition of any Study records, the Site shall provide prior written notice to Sponsor, and upon Sponsor's request and at Sponsor's reasonable expense, the Site shall either retain such Study records for the period specified by Sponsor or send such records to Sponsor, as designated by Sponsor;

xi. cooperate with and support the Sponsor with regard to the relevant applications or communications with the relevant RA/EC; and

xii. conduct the Study solely at the Site's facilities; the location for the conduct of the Study may not be changed without Sponsor's prior written consent.

F. Institution further represents and warrants to Sponsor that:

i. neither the Site, nor any of the Site's employees or agents performing the Study, (1) are under any contractual or other obligations or restrictions that are inconsistent with the Site's

nejsou v souladu s povinnostmi Řešitelského centra podle této Smlouvy, nebo (2) nemá finanční ani jiné zájmy u Zadavatele nebo na výsledku Klinického hodnocení, které by mohly narušovat jejich nezávislý úsudek, nebo (3) není vyšetřován žádným regulačním úřadem včetně FDA kvůli vyloučení nebo jiné činnosti související s klinickým výzkumem, nebo (4) není v současnosti vyloučen, diskvalifikován nebo považován za nezpůsobilého provádět klinický výzkum nebo dostávat hodnocené léčivé přípravky nebo zdravotnické prostředky jako zkoušející podle jakéhokoli Platného právního předpisu. Řešitelské centrum okamžitě oznámí Zadavateli (a), pokud Zdravotnické zařízení, Zkoušející nebo kdokoli z jeho zaměstnanců nebo zástupců bude vyloučen, diskvalifikován nebo považován za nezpůsobilého jakýmkoli soudem nebo regulačním úřadem, nebo (b) poté, co dojde k jakémukoli takovému vyšetřování nebo zahájení jakéhokoli takového řízení týkajícího se kterékoli takové osoby, Zkoušejícího nebo Zdravotnického zařízení, a poskytne mu všechny další informace, které jsou Řešitelskému centru známy a které souvisejí s tímto řízením nebo činnostmi týkajícími se vyloučení nebo diskvalifikace;

ii. Zdravotnické zařízení bude náležitě dohlížet na všechny osoby provádějící Klinické hodnocení pod jeho vedením a zajistí, aby tyto osoby dodržovaly podmínky této Smlouvy;

iii. Zdravotnické zařízení má interní kapacitu provádět Klinické hodnocení a nebude najímat žádné externí pomocné zkoušející nebo třetí strany, aby se účastnili provádění Klinického hodnocení bez získání předchozího písemného souhlasu

obligations under this Agreement, or (2) have a financial or other interest in Sponsor or the outcome of the Study that might interfere with their independent judgment, or (3) are under investigation by any regulatory authority, including the FDA, for debarment or any action in relation to clinical research, or (4) are presently debarred, disqualified, or deemed ineligible to conduct clinical research or to receive investigational drugs or devices as a clinical investigator under any Applicable Law. The Site will notify Sponsor immediately (a) if Institution, Investigator, or any of their employees or agents become debarred, disqualified, or deemed ineligible by any court or regulatory agency, or (b) upon any inquiry concerning or the commencement of any such proceeding regarding any such person, the Investigator, or Institution, together with any other information known to Site that is relevant to such debarment or disqualification proceedings or actions;

ii. Institution shall properly supervise all persons performing the Study under its direction and shall ensure that such persons comply with the terms of this Agreement;

iii. Institution has the capability in-house to perform the Study and will not engage any external sub-investigators or third parties to participate in the conduct of the Study without obtaining Shire's prior written consent to do so subject to the terms

společnost Shire, že to lze provést podle podmínek v Článku 22; a

iv. Řešitelské centrum získalo a bude uchovávat v platnosti všechny licence, oprávnění a povolení požadované zákonem, aby mohlo Řešitelské centrum provádět Klinické hodnocení podle této Smlouvy a v souladu s Protokolem.

3. Zkoušející; Náhrada.

A. V případě, že Zkoušející již nebude chtít nebo nebude moci provádět povinnosti požadované touto Smlouvou, oznámí Zdravotnické zařízení tuto záležitost okamžitě Zadavateli a bude s ním spolupracovat v dobré víře a urychleně při hledání náhradního zkoušejícího, který by byl pro Zadavatele přijatelný („Náhradní zkoušející“); Zkoušející však bude nadále vázán všemi povinnostmi a podmínkami stanovenými v této Smlouvě, dokud nebude nalezen pro Zadavatele přijatelný Náhradní zkoušející. V případě, že přijatelný Náhradní zkoušející nebude nalezen v průběhu třiceti (30) dnů od přijetí takového oznámení Zadavatelem (nebo ve Smluvními stranami vzájemně odsouhlaseném delším období), může Zadavatel ukončit tuto Smlouvu v souladu s podmínkami v ní uvedenými. Spolupráce Řešitelského centra při hledání Náhradního zkoušejícího nevyklučuje jeho povinnost plnit své závazky podle této Smlouvy až do Dokončení (definováno níže) nebo data účinnosti jakéhokoli ukončení této Smlouvy. Smluvní strany tímto souhlasí, že v případě, že bude určen Náhradní zkoušející podle tohoto Článku 3, bude tento Náhradní zkoušející vázán všemi podmínkami této Smlouvy, které se týkají Zkoušejícího, a že bude příslušně doplněna tato Smlouva.

B. Zkoušející poskytne Zadavateli kopii životopisu Zkoušejícího, který bude zahrnovat i popis příslušných zkušeností Zkoušejícího.

C. Zkoušející poskytne Zadavateli

of Article 22; and

iv. The Site has obtained and will maintain all licenses, authorizations, and permits required by law for the Site to conduct the Study under this Agreement and in compliance with the Protocol.

3. Investigator; Replacement.

A. In the event that the Investigator becomes either unwilling or unable to perform the duties required by this Agreement, Institution shall promptly notify Sponsor of such event, and shall cooperate, in good faith and expeditiously, to find a replacement investigator acceptable to Sponsor (a “Replacement Investigator”); provided, however, that the Investigator shall continue to be bound by all obligations and conditions stipulated in this Agreement until a Replacement Investigator acceptable to the Sponsor is found. In the event an acceptable Replacement Investigator is not found within thirty (30) days of Sponsor’s receipt of such notice (or such longer period as mutually agreed upon by the Parties), Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the terms hereof. The Site’s cooperation in finding a Replacement Investigator does not negate its obligation to perform its obligations under this Agreement up to Completion (defined below) or the effective date of any termination of this Agreement. The Parties hereto agree, in the event that a Replacement Investigator is designated pursuant to this Article 3, that such Replacement Investigator shall be bound by all terms of this Agreement that are applicable to the Investigator, and to amend this Agreement accordingly.

B. Investigator shall provide Sponsor with a copy of the Investigator’s curriculum vitae, which shall include a description of the Investigator’s relevant experience.

C. Investigator shall provide Sponsor

dostatečně přesné zveřejnění finančních informací, aby umožnil Zadavateli předložit úplný a přesný certifikát nebo prohlášení o zveřejnění, jak je požadováno podle hlavy 21 C.F.R. části 54, a bude informace neprodleně aktualizovat, pokud nastanou nějaké s tím související změny během Klinického hodnocení a po dobu jednoho (1) roku po dokončení Klinického hodnocení.

4. Doba trvání; Zahájení klinického hodnocení.

A. Tato Smlouva začne platit ke Dni účinnosti a bude trvat do ukončení všech povinností v ní uvedených, zejména přijetí všech údajů Klinického hodnocení Zadavatelem nebo jeho zástupcem a vyřešení všech s tím souvisejících dotazů ve formě přijatelné pro Zadavatele („Dokončení“) nebo dokud nebude podle této Smlouvy ukončena.

B. Klinické hodnocení bude zahájeno k datu, kdy Zadavatel nebo jeho zástupce oznámí Zkoušejícímu, aby zahájil nábor, kteréžto oznámení bude provedeno až poté, kdy: (i) Zkoušející získá souhlas RÚ/EK k provádění Klinického hodnocení; a (ii) Řešitelské centrum dostane od Zadavatele dostatek materiálů pro zahájení Klinického hodnocení. Zkoušející doručí kopii schvalovacího dopisu RÚ/EK Zadavateli nebo jeho zástupci a Zadavatel nedoručí Materiály klinického hodnocení do Řešitelského centra, dokud nedostane kopii tohoto schvalovacího dopisu. Pokud nebude získán souhlas RÚ/EK, bude tato Smlouva od počátku neplatná. Hodnocený přípravek nesmí být subjektu podáván nebo subjektem užíván, dokud subjekt neposkytne všechna potřebná povolení pro účast v Klinickém hodnocení v souladu s Bodem 2.E.(i). Řešitelské centrum nebude od žádného subjektu požadovat informovaný souhlas ani neumožní žádnému subjektu se účastnit Klinického hodnocení před zahájením Klinického hodnocení v souladu s tímto Bodem 4.B. Řešitelské centrum okamžitě oznámí Zadavateli telefonicky a písemně, pokud souhlas s Klinickým hodnocením od RÚ/EK propadne,

with sufficient accurate financial disclosure information to permit Sponsor to submit a complete and accurate certification or disclosure statement as required by 21 C.F.R. Part 54, and will promptly update the information if any relevant changes occur during the course of the Study and for one (1) year following completion or termination of the Study.

4. Term; Study Initiation.

A. This Agreement shall commence as of the Effective Date and shall continue until completion of all obligations herein, including without limitation receipt by Sponsor or its designee of all Study data and resolution of all corresponding queries in a form acceptable to Sponsor (“Completion”), or until termination pursuant hereto.

B. The Study shall be initiated on the date that Sponsor or its designee notifies the Investigator to begin enrollment, which notification will occur only after: (i) the Investigator obtains RA/EC approval to conduct the Study; and (ii) the Site has received sufficient materials from Sponsor to initiate the Study. The Investigator shall deliver a copy of the RA/EC approval letter to Sponsor or its designee, and Sponsor shall not deliver Study materials to the Site until it has received a copy of such approval letter. If RA/EC approval is not obtained, this Agreement shall be null and void. The Study Medication may not be administered to or used by a subject unless the subject has given all necessary permissions to participate in the Study consistent with Section 2.E.(i). The Site shall not request informed consent from any subject or allow any subject to participate in the Study prior to the initiation of the Study in accordance with this Section 4.B. The Site shall immediately notify Sponsor by telephone and in writing if RA/EC approval for the Study is lapsed, suspended, or withdrawn in whole or in part.

bude pozastaven nebo celý nebo částečně odvolán.

5. Platební podmínky a Rozpočet.

A. Jako protihodnotu za provádění Klinického hodnocení bude Zadavatel poskytovat Zdravotnickému zařízení úhrady v souladu s platebními podmínkami a rozpočtem stanovenými v Příloze A připojeném k této Smlouvě a tvořící její část („Rozpočet“). Žádné jiné výhody nebo úhrady mimo výslovně uvedených v Rozpočtu nebo jinak předem písemně schválených Zadavatelem nebudou Zadavatelem Zdravotnickému zařízení poskytovány. Pokud nedojde ke sporu v dobré víře, budou platby Zadavatelem prováděny v průběhu třiceti (30) dnů od přijetí detailní faktury vystavené Zdravotnickým zařízením, která bude v souladu s ustanoveními uvedenými v Rozpočtu. Všechny faktury budou rozepsány na jednotlivé položky, jak je uvedeno v Rozpočtu. Všechny výdaje včetně cestovních výdajů, za něž je požadována náhrada, budou proplaceny, pouze pokud (i) budou k žádosti o proplacení přiloženy původní účtenky, a (ii) Zadavatel v Rozpočtu výslovně souhlasil, že tyto náklady proplatí nebo byly Zadavatelem jinak předem písemně schváleny. Pokud jsou uvedeny v Rozpočtu nebo pokud byly jinak předem písemně Zadavatelem schváleny, mohou tyto výdaje zahrnovat přiměřené výdaje Zkoušejícího související s cestováním a registračními poplatky vynaloženými na prezentaci Výsledků klinického hodnocení (jak je definováno v Článku 8 níže) při lékařských konferencích podle podmínek v Článku 8. Poslední dlužná platba související s Klinickým hodnocením bude Zadavatelem provedena poté, kdy Řešitelské centrum dokončí všechny své povinnosti podle této Smlouvy a Zadavatel obdrží všechny vyplněné záznamy CRF, všechny doručitelné dokumenty definované v Protokolu a všechny další údaje a práva, která Zadavateli podle této Smlouvy náleží. Zdravotnické zařízení poskytne Zadavateli do čtrnácti (14) pracovních dnů od jakéhokoli písemného požádání hlášení porovnávající

5. Payment Terms and Budget.

A. In consideration for performance of the Study, Sponsor will compensate Institution in accordance with the payment terms and budget set forth in Exhibit A attached hereto and made a part hereof (the “Budget”). No other benefits or compensation, beyond those expressly included in the Budget, or as otherwise approved by Sponsor in advance in writing, will be provided by Sponsor to Institution. Absent a good faith dispute, payments shall be made by Sponsor within thirty (30) days of receipt of a detailed invoice from Institution, which invoice shall be consistent with the provisions set forth in the Budget. All invoices will be itemized as set forth in the Budget. Any expenses, including travel expenses, for which reimbursement is sought, shall be paid only if (i) the request for reimbursement for such expenses is accompanied by original receipts and (ii) Sponsor has expressly agreed to reimburse such expenses in the Budget, or as otherwise approved in advance by Sponsor in writing. Such expenses may include, if identified in the Budget or as otherwise approved in advance by Sponsor in writing, Investigator’s reasonable travel-related expenses and registration fees incurred in presenting Study Results (as defined in Article 8 below) at medical conferences, subject to the terms of Article 8. The last payment due pursuant to the Study will be made by Sponsor after the Site completes all of its obligations hereunder, and Sponsor has received all completed CRFs, all deliverables defined in the Protocol, and all other data and rights to which Sponsor is entitled under this Agreement. Reports comparing actual costs incurred by Institution to costs paid by Sponsor will be provided by Institution to Sponsor within fourteen (14) business days of any written request. The terms of the Budget may be modified only upon the prior written consent of the Parties.

skutečné náklady vynaložené Zdravotnickým zařízením oproti nákladům proplaceným Zadavatelem. Podmínky Rozpočtu mohou být změněny pouze po předchozím písemném schválení Smluvními stranami.

B. Dodatečné testy nebo služby, které nejsou urgentní (tj. testy nebo služby, které nejsou vyžadovány Protokolem nebo jsou prováděny nad rámec požadavků Protokolu) nebudou podle této Smlouvy bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele kompenzovatelné.

C. Smluvní strany touto Smlouvou konkrétně vyjadřují záměr dodržovat všechny platné zákony, pravidla a nařízení, včetně (i) federálního zákona proti úplatkům (42 U.S.C. 1320a-7(b)) a souvisejících zásad o zproštění závazků a smluvních podmínek; a (ii) zákona o omezeních některých doporučení zdravotní péče lékaři také označovaného jako „Starkův zákon“ (42 U.S.C. 1395 (n)). Obdobně berou Smluvní strany na vědomí a souhlasí, že částky splatné Zadavatelem podle této Smlouvy představují spravedlivou tržní cenu krytých nákladů souvisejících s Klinickým hodnocením a žádná součást žádné protihodnoty placené podle této Smlouvy není zakázanou platbou za doporučování nebo zajišťování služeb nebo objednávání věcí nebo služeb; současně tyto platby nemají záměr navodit protiprávní doporučení služeb.

D. Veškeré vybavení poskytnuté Zadavatelem nebo jeho zástupcem pro použití v Klinickém hodnocení bude používáno výhradně v souvislosti s Klinickým hodnocením a bude neprodleně Zadavateli nebo jeho zástupci vráceno po dokončení nebo ukončení Klinického hodnocení, pokud nebude písemně Zadavatelem stanoveno jinak.

E. Podle Platných právních předpisů Řešitelské centrum rozumí a bere na vědomí, že Zadavatel může být požádán o zveřejnění plateb provedených společností Shire nebo jejím jménem Řešitelskému centru podle této Smlouvy příslušným státním

B. Non-emergency additional tests or services (i.e., those tests or services not required by the Protocol or performed in excess of Protocol requirements) shall not be compensable hereunder without the prior written consent of the Sponsor.

C. The Parties to this Agreement specifically intend to comply with all applicable laws, rules, and regulations, including (i) the federal anti-kickback statute (42 U.S.C. 1320a-7(b)) and the related safe harbor regulations; and (ii) the Limitation on Certain Physician Referrals, also referred to as the “Stark Law” (42 U.S.C. 1395 (n)). Accordingly, the Parties acknowledge and agree that the amounts payable by Sponsor under this Agreement represent the fair market value of the covered costs associated with the Study and no part of any consideration paid hereunder is a prohibited payment for the recommending or arranging for the referral of business or the ordering of items or services; nor are the payments intended to induce illegal referrals of business.

D. Any equipment supplied by Sponsor or its designee for use in the Study will be used solely in connection with the Study and will be returned to Sponsor or its designee promptly upon completion or termination of the Study, unless otherwise agreed in writing by Sponsor.

E. Pursuant to Applicable Law, the Site understands and acknowledges that Sponsor may be required to disclose to relevant governmental authorities the payments made by or on behalf of Shire to the Site under this Agreement, as well as the

úřadům a také účelu a povahy takových plateb.

purpose and nature of such payments.

6. Důvěrnost.

A. Všechny informace (zejména ústní, písemné a elektronicky uchovávané nebo předávané informace), materiály (zejména o Hodnoceném přípravku) a dokumenty poskytnuté Řešitelskému centru Zadavatelem nebo jeho jménem v souvislosti s Klinickým hodnocením, zejména předklinická data a záznamy subjektu hodnocení a všechny informace, data, zprávy a znalosti vyvinuté v Řešitelském centru jako výsledek práce související s Klinickým hodnocením budou považovány za „Důvěrné informace“. Důvěrné informace zahrnují zejména Protokol, Brožuru zkoušejícího, korespondenci týkající se Klinického hodnocení a Výsledky klinického hodnocení (jak jsou definovány v Bodě 8.A); Zdravotnické zařízení a Zkoušející však mohou používat a/nebo publikovat Výsledky klinického hodnocení v souladu s Článkem 8. Během doby trvání této Smlouvy a po jejím skončení tímto Řešitelské centrum souhlasí, že: (i) bude uchovávat v přísné důvěrnosti všechny Důvěrné informace, (ii) nebude zveřejňovat ani šířit Důvěrné informace žádné třetí straně, (iii) nebude používat Důvěrné informace pro žádné jiné účely než je provádění Klinického hodnocení, a (iv) bude ochraňovat Důvěrné informace pomocí stejné úrovně ochrany ne menší, než je přiměřená míra ochrany, jakou Řešitelské centrum používá k ochraně svých vlastních důvěrných informací. Tyto Důvěrné informace zůstanou výhradním důvěrným a výlučným vlastnictvím Zadavatele a budou zveřejněny pouze do té míry, co je nutné vědět, a pouze Řešitelskému centru a zaměstnancům a zástupcům Řešitelského centra. Řešitelské centrum se zavazuje zajistit, že každý ze zaměstnanců a zástupců Řešitelského centra poskytující služby podle této Smlouvy bude povinen s Důvěrnými informacemi zacházet důvěrně v souladu s podmínkami této Smlouvy a že tak bude činit.

B. Předchozí povinnosti se

6. Confidentiality.

A. All information (including, but not limited to, verbal, written, and electronically stored or transmitted information), materials (including but not limited to the Study Medication), and documents provided to the Site by or on behalf of Sponsor in connection with the Study, including but not limited to preclinical data and case report forms, and all information, data, reports and knowledge developed by Site as a result of work in connection with the Study shall be considered “Confidential Information.” Confidential Information includes, without limitation, the Protocol, the Investigators’ Drug Brochure, Study correspondence, and Study Results (as defined in Section 8.A); provided, however, that Institution and Investigator may use and/or publish Study Results in accordance with Article 8. During and after the term of this Agreement, the Site hereby agrees that it: (i) shall maintain in strict confidence all of the Confidential Information, (ii) shall not disclose or disseminate Confidential Information to any third party, (iii) shall not use the Confidential Information for any purpose other than the performance of the Study, and (iv) shall safeguard the Confidential Information using the same degree of care, but no less than a reasonable degree of care, as the Site uses to protect its own confidential information. Such Confidential Information shall remain the exclusive confidential and proprietary property of Sponsor, and shall be disclosed only on a need-to-know basis and only to the Site and the Site’s employees and agents. The Site agrees to ensure that each of the Site’s employees and agents rendering services hereunder are obligated to treat, and do treat, the Confidential Information as confidential consistent with the terms hereof.

B. The foregoing obligations

nebudou vztahovat na Důvěrné informace, které:

i. jsou nebo se stanou veřejně dostupnými bez zavinění Řešitelského centra;

ii. jsou v souladu se zákonem zveřejněny Řešitelskému centru třetí stranou oprávněnou tyto informace zveřejňovat, aniž by byla vázána jakoukoli povinností důvěrnosti;

iii. jsou již řešitelskému centru známy před zveřejněním podle této Smlouvy, jak lze prokázat z dřívějších písemných záznamů Řešitelského centra; nebo

iv. byly Řešitelským centrem vyvinuty bez použití jakýchkoli Důvěrných informací, jak lze prokázat z dřívějších písemných záznamů Řešitelského centra.

C. V případě, že bude nutné zveřejnit Důvěrné informace podle právního předpisu, (i) oznámí to Řešitelské centrum předtím, než provede jakékoli takové zveřejnění, okamžitě Zadavateli a poskytne Zadavateli příležitost podat námitku proti tomuto zveřejnění, a (ii) za žádných okolností nezveřejní Řešitelské centrum více než minimální množství Důvěrných informací požadovaných ke zveřejnění, aby bylo vyhověno tomuto právnímu předpisu. Řešitelské centrum bude přiměřeně na náklady Zadavatele spolupracovat se Zadavatelem, aby umožnilo Zadavateli zpochybnit nebo omezit toto zveřejnění.

D. Na požádání Zadavatele vrátí Řešitelské centrum všechny Důvěrné informace včetně všech jejich kopií Zadavateli; jedna (1) kopie těchto Důvěrných informací však může být uchovávána v důvěrných záznamech Zdravotnického zařízení pouze pro účely dodržení platných předpisů.

shall not apply to Confidential Information that:

i. is or becomes publicly available through no fault of the Site;

ii. is lawfully disclosed to the Site by a third party entitled to disclose such information not subject to any obligation of confidence;

iii. is already known to the Site prior to disclosure hereunder, as shown by the Site's prior written records; or

iv. was developed by the Site without the use of any Confidential Information, as evidenced by Site's prior written records.

C. In the event that Confidential Information is required to be disclosed by law or regulation, (i) Site shall immediately notify Sponsor and provide Sponsor an opportunity to object to such disclosure, prior to making any such disclosure, and (ii) in no event shall Site disclose more than the minimum amount of Confidential Information required to be disclosed to comply with such law or regulation. Site shall reasonably cooperate, at Sponsor's expense, with Sponsor to enable Sponsor to challenge or limit such disclosure.

D. Upon demand by Sponsor, the Site shall return all Confidential Information, including all copies thereof, to Sponsor; provided, however, that one (1) copy of such Confidential Information may be retained by Institution in its confidential files for compliance purposes only.

E. Zdravotnické zařízení a Zkoušející berou na vědomí a souhlasí, že každé porušení podmínek této Smlouvy související se zveřejněním nebo použitím Důvěrných informací může mít za následek nenapravitelnou újmu a poškození Zadavatele, které nemá adekvátní nárok na odškodnění v penězích a za které Zadavatel nemusí dostat dostatečnou náhradu ze zákona. Zdravotnické zařízení a Zkoušející proto berou na vědomí a souhlasí, že pokud budou porušeny podmínky pro zveřejnění a zákaz použití zde uvedené, je možné, že Zadavatel bude nucen usilovat o vydání soudního příkazu, nařízení nebo vyhlášky, aby ochránil Důvěrné informace, a bude to oprávněn udělat, aniž by musel složit kauci.

7. Použití výsledků Klinického hodnocení.

Řešitelské centrum bude zachovávat bezpečnost údajů Subjektů klinického hodnocení a získá od Subjektů klinického hodnocení všechna oprávnění nebo jinou potřebnou dokumentaci umožňující zveřejnění údajů Subjektu klinického hodnocení Zadavateli a jeho zástupcům nebo smluvním partnerům a pokud je toto Klinické hodnocení prováděné ve více řešitelských centrech, též zkoušejícím v ostatních řešitelských centrech Klinického hodnocení, a to v míře, která je pro ně potřebná, aby byla dodržena tato Smlouva, Předpisy o ochraně soukromí a jiné Platné právní předpisy a pro účely související s Klinickým hodnocením (zejména monitorování Klinického hodnocení, analýzu údajů Klinického hodnocení a přípravu žádostí a jiných hlášení pro předložení regulačním úřadům). Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí, že předají Zadavateli pouze ty údaje, zejména klinické údaje týkající se pacientů, které budou anonymizovány. To znamená, že údaje mohou být předávány Zadavatelem ke zpracování do jakékoli země na světě včetně zemí, které nemají tak přísné zákony o ochraně osobních údajů jako ty, které platí v Evropské unii (zejména Spojené státy americké).

E. Institution and Investigator acknowledge and agree that any violation of the terms of this Agreement relating to the disclosure or use of Confidential Information may result in irreparable injury and damage to Sponsor not adequately compensable in monetary damages, and for which Sponsor may have no adequate remedy at law. Institution and Investigator acknowledge and agree, therefore, that if the disclosure and non-use terms herein are violated, Sponsor may need to seek injunctions, orders, or decrees in order to protect the Confidential Information and will be entitled to do so without having to post a bond.

7. Use of Study Results.

The Site shall maintain the security of Study subject data and shall obtain all authorizations or other necessary documentation from Study subjects to allow disclosures of Study subjects' data to Sponsor and its agents and contractors, and, if this is a multi-site Study, with researchers at other Study sites, to the extent necessary for them to comply with this Agreement, the Privacy Regulations, and other Applicable Law, and for purposes related to the Study (including, without limitation, Study monitoring, analysis of Study data, and preparing applications and other reports to be submitted to regulatory authorities). The Institution and the Investigator agree to transfer to Sponsor only those data, including but not limited to clinical data regarding patients, which are made anonymous. This means that the data could be transferred by the Sponsor to any country in the world for processing including countries which do not have data protection laws as strict as those in force in the European Union (including, without limitation, the United States of America).

8. Vlastnictví údajů; Publikace.

A. Všechny údaje, informace a výsledky vytvořené v průběhu provádění Klinického hodnocení, zejména vyplněné záznamy CRF a všechna hlášení připravená Řešitelským centrem (společně „Výsledky klinického hodnocení“) budou neprodleně poskytnuty Zadavateli nebo jeho zástupci a budou výlučným vlastnictvím Zadavatele. Řešitelské centrum bude mít právo publikovat nebo jinak zveřejňovat Výsledky klinického hodnocení pro své vlastní interní, dobrým úmyslem vedené, akademické, nekomerční účely v souladu s podmínkami bodu 8.B níže. Zdravotní záznamy a další zdrojové dokumenty ve smyslu platných Směrnic ICH, které podporují Výsledky klinického hodnocení, zůstanou vlastnictvím Zdravotnického zařízení.

B. Pro účely této Smlouvy znamená „Publikace“ jakékoli pojednání, článek, rukopis, hlášení, poster, umístění na internet, prezentaci, diapozitivy, abstrakt, přehled, video, instruktážní materiál, prezentaci (formou písemného shrnutí) nebo jiné zveřejnění Výsledků klinického hodnocení v tištěné, elektronické, ústní nebo jiné formě. Smluvní strany rozumí a souhlasí, že účast v Klinickém hodnocení může zahrnovat závazek publikovat údaje ze všech řešitelských center účastníků se Klinického hodnocení ve společné publikaci s ostatními zkoušejícími před publikací nebo ústní prezentací Výsledků klinického hodnocení jednotlivě. Řešitelské centrum souhlasí, že nebude publikovat ani prezentovat Výsledky klinického hodnocení až do té doby, kdy budou buď publikovány souhrnné výsledky Klinického hodnocení ze všech řešitelských center ve společné Publikaci nebo po dobu jednoho (1) roku po ukončení nebo Dokončení Klinického hodnocení ve všech zúčastněných centrech, podle toho, co nastane dříve. Po této době může Řešitelské centrum publikovat Výsledky klinického hodnocení ve vědeckých časopisech nebo prezentovat Výsledky klinického hodnocení na sympozíích nebo jiných odborných setkáních v souladu

8. Ownership of Data; Publication.

A. All data, information, and results generated during the course of conducting the Study, including, without limitation, the completed CRFs and any reports prepared by the Site (collectively the “Study Results”) shall be provided promptly to Sponsor or its designee and shall be the sole property of Sponsor. The Site shall have the right to publish or otherwise publicly disclose the Study Results for its own internal, bona-fide, academic, non-commercial purposes, in accordance with the terms of Section 8.B below. The medical records or other Source Documents, as defined by current ICH Guidelines, that support the Study Results shall remain the property of Institution.

B. For purposes of this Agreement, “Publication” shall mean any paper, article, manuscript, report, poster, internet posting, presentation slides, abstract, outline, video, instructional material, presentation (in the form of a written summary), or other public disclosure of the Study Results, in printed, electronic, oral, or other form. The Parties understand and agree that participation in the Study may involve a commitment to publish the data from all sites participating in the Study in a cooperative publication with other investigators prior to publication or oral presentations of the Study Results on an individual basis. The Site agrees not to publish or present the Study Results until such time as either the aggregate multi-site Study results are published in a cooperative Publication or for a period of one (1) year after termination or Completion of the Study at all participating sites, whichever shall first occur. After that time, the Site may publish the Study Results in scientific journals or present the Study Results at symposia or other professional meetings in accordance with the following provisions:

s následujícími ustanoveními:

i. Nejméně devadesát (90) dnů před předložením abstraktu, rukopisu nebo jiného dokumentu k publikaci poskytne Řešitelské centrum kopii navrhované Publikace Zadavateli k posouzení. Řešitelské centrum souhlasí, že na žádost Zadavatele odstraní veškeré Důvěrné informace (výslovně s výjimkou Výsledků klinického hodnocení) zjištěné v Publikaci a že odloží takové předložení nebo prezentaci po dobu dalších devadesáti (90) dnů, aby měl Zadavatel čas na podání všech žádostí o patenty. Všechny Publikace Výsledků klinického hodnocení budou náležitě odkazovat na Publikaci klinického hodnocení z více center, bude-li existovat, nebo na skutečnost, že Výsledky klinického hodnocení jsou dílčím souborem dat vyplývajícím z většího klinického hodnocení ve více centrech.

C. Řešitelské centrum zaručuje dodržování ustanovení v tomto článku 8 celým Týmem klinického hodnocení.

9. Uvolnění informací; Použití jména. Zadavatel může používat, odkazovat se a šířit výtisky vědeckých, lékařských a dalších publikovaných článků souvisejících s Klinickým hodnocením, které uvádějí jméno Zkoušejícího a/nebo Zdravotnického zařízení v souladu se zákony o autorských právech USA a v souladu s příslušnými právními předpisy České republiky. Zadavatel může také zveřejnit jméno Zkoušejícího a Zdravotnického zařízení a poskytnout popis tohoto Klinického hodnocení na veřejných webových stránkách (např. www.clinicaltrials.gov) v souladu a dle požadavků Platných právních předpisů. Žádná Smluvní strana nepoužije jméno druhé Smluvní strany nebo jméno dceřiné společnosti této Smluvní strany/stran v souvislosti s jakoukoli reklamou nebo propagací jakéhokoli přípravku nebo služby

i. At least ninety (90) days prior to submitting an abstract, manuscript, or other document for publication, a copy of the proposed Publication will be provided to Sponsor by the Site for review. Upon Sponsor's request, the Site agrees to remove any and all Confidential Information (expressly excluding Study Results) identified in the Publication and to delay such submission or presentation for an additional ninety (90) day period in order to allow Sponsor time to file any patent application(s). All Publications of the Study Results shall appropriately reference the multi-site study Publication, if any, or the fact that the Study Results are a subset of data resulting from a larger multi-site study.

C. Site warrants the compliance of all Study Personnel with the provisions of this Article 8.

9. Release of Information; Use of Name. Sponsor may use, refer to, and disseminate reprints of scientific, medical, and other published articles relating to the Study that disclose the name of the Investigator and/or Institution, consistent with U.S. copyright laws and with applicable laws of Czech Republic. Sponsor also may disclose the name of Investigator and Institution and shall provide a description of this Study on public websites (e.g., www.clinicaltrials.gov) consistent with and as required by Applicable Law. No Party shall use the name of any other Party or such other Party's affiliate's name(s) in connection with any advertising or promotion of any product or service without the prior written permission of such other Party or such other Party's affiliate, as applicable; provided, however, that the limitations contained in this Article 9 shall not

bez předchozího písemného souhlasu druhé Smluvní strany, případně souhlasu dceřiné společnosti druhé Smluvní strany; omezení obsažená v tomto Článku 9 se však nebudou týkat žádných dokumentů, které mohou být potřebné nebo vhodné pro Zadavatele nebo Řešitelské centrum za účelem jejich poskytnutí federálním, státním nebo místním státním úřadům nebo ve vědeckých publikacích a žádostech o granty. Řešitelské centrum a jeho zaměstnanci, jednatelé a zástupci nebudou komunikovat s žádným zástupcem médií (zejména tradičních i nových sdělovacích prostředků, jako jsou noviny, časopisy, televize, rádio a Internet) ani mu nebudou poskytovat žádné informace týkající se Zadavatele, výrobků Zadavatele, Hodnoceného přípravku nebo Klinického hodnocení bez předchozího výslovného písemného souhlasu Zadavatele.

10. Nezávislí dodavatelé. Řešitelské centrum bude působit jako nezávislá smluvní strana a nebude pro žádné účely chápáno jako partner, zmocněnec, zaměstnanec, pověřenec nebo zástupce Zadavatele. Obdobně zaměstnanec(i) a zmocněnec(ci) Řešitelského centra nebudou považováni za zaměstnance a zmocněnce Zadavatele a Řešitelské centrum neuzavře žádnou dohodu nebo smlouvu se třetí stranou, která má v úmyslu zavazovat nebo vázat Zadavatele. Zaměstnanci Řešitelského centra provádějící Klinické hodnocení podle této Smlouvy budou po celou dobu pod výlučným vedením a kontrolou a budou zaměstnanci a zmocněnci Řešitelského centra, nikoli zaměstnanci, zmocněnci nebo zástupci Zadavatele.

11. Hodnocený přípravek.

A. Zadavatel vyvine přiměřené úsilí, aby včas poskytl dostatečné množství Hodnoceného přípravku. Veškeré Hodnocené přípravky budou použity v Řešitelském centru pod dohledem Zkoušejícího výlučně pro účely provádění Klinického hodnocení podle Protokolu. Řešitelské centrum bude po celou dobu uchovávat všechny Hodnocené přípravky na uzamčeném, zajištěném místě a bude

apply to any documents that may be necessary or appropriate for Sponsor or the Site to provide to a federal, state, or local governmental agency or in scientific publications and grant applications. The Site and its employees, agents, and representatives shall not communicate with or provide any information to any media representative (including, but not limited to, traditional and alternative press outlets such as newspapers, magazines, television, radio and Internet) regarding Sponsor, Sponsor's products, the Study Medication, or the Study without the prior express written approval of Sponsor.

10. Independent Contractors. The Site shall act as an independent contractor and shall not be construed for any purpose as the partner, agent, employee, servant, or representative of the Sponsor. Accordingly, the employee(s) and agent(s) of the Site shall not be considered to be employee(s) and agent(s) of the Sponsor, and the Site shall not enter into any contract or agreement with a third party that purports to obligate or bind the Sponsor. Site personnel performing the Study hereunder shall at all times be under the exclusive direction and control and shall be employees or agents of the Site and shall not be employees, agents, or representatives of the Sponsor.

11. Study Medication.

A. Sponsor shall make commercially reasonable efforts to provide sufficient quantities of the Study Medication on a timely basis. All Study Medication shall be used by the Site, under the supervision of the Investigator, solely for the purpose of conducting the Study according to the Protocol. The Site shall keep all Study Medication in a locked, secured area at all

uchovávat úplné, aktualizované záznamy prokazující přijetí, vydání a vrácení Hodnocených přípravků, jak požaduje Protokol a Platné právní předpisy. Hodnocený přípravek bude uchováván při takové teplotě a za takových podmínek, jaké jsou přiměřeně požadovány Zadavatelem a Protokolem. Zkoušející nebude poskytovat Hodnocený přípravek žádné osobě, která není podle Platných právních předpisů oprávněna jej dostat. V průběhu Klinického hodnocení bude Zkoušející zodpovědný za kontrolu, přístup a podávání Hodnoceného přípravku v souladu s platnými právními předpisy a nařízeními.

B. Zadavatel je a nadále zůstane jediným a výlučným vlastníkem Hodnoceného přípravku. Řešitelské centrum souhlasí, že prováděním Klinického hodnocení podle této Smlouvy nebo na základě jiných ustanovení této Smlouvy nemá ani nezíská žádná vlastnická práva nebo podíl na Hodnoceném přípravku a dále souhlasí, že Zadavatel vlastní všechna práva na Hodnocený přípravek. Zdravotnické zařízení a Zadavatel souhlasí, že bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele nebudou analyzovat Hodnocený přípravek, ani jej nenechají analyzovat, ani nebudou Hodnocený přípravek zpřístupňovat třetím stranám. Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí, že Hodnocený přípravek a výsledky jakéhokoli užití, zpracování, hodnocení nebo analýzy Hodnoceného přípravku jsou Důvěrnými informacemi společnosti Shire, jak je definováno v Článku 6 výše.

C. Po dokončení nebo jakémkoli ukončení této Smlouvy přestane Řešitelské centrum okamžitě používat Hodnocený přípravek, všechny nespotřebované Hodnocené přípravky vrátí neprodleně Zadavateli a veškeré použité a částečně použité množství Hodnoceného přípravku bude Řešitelským centrem zničeno, a to vše v souladu s Platnými právními předpisy.

D. ZKOUŠEJÍCÍ A ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ ROZUMÍ,

times and maintain complete, up-to-date records showing receipt, dispensing, and returns of the Study Medication as required by the Protocol and Applicable Law. The Study Medication shall be stored at such temperature and other conditions as reasonably required by Sponsor and as required by the Protocol. The Investigator shall not supply the Study Medication to any person not authorized under Applicable Law to receive it. During the course of the Study, the Investigator shall be responsible for the control of, access to, and administration of the Study Medication in compliance with applicable laws and regulations.

B. Sponsor is and shall continue to be the sole and exclusive owner of all Study Medication. The Site agrees that it has no, nor will it obtain any, proprietary rights to or interest in the Study Medication by virtue of its performance of the Study hereunder or any other terms under this Agreement, and further agrees that Sponsor owns all the rights to the Study Medication. Without Sponsor's prior written consent, Institution and Investigator agree that they will not analyze or have Study Medication analyzed, or make the Study Medication available to third parties. Institution and Investigator agree that the Study Medication and the results of any use, processing, evaluation, or analysis of the Study Medication are Confidential Information of Shire as defined in Article 6 above.

C. Upon Completion or any termination of this Agreement, the Site shall immediately cease to use the Study Medication, all unused Study Medication shall be promptly returned to Sponsor, and all used and partially used quantities of Study Medication shall be destroyed by the Site, all in accordance with Applicable Law.

D. INVESTIGATOR AND INSTITUTION UNDERSTAND,

BEROU NA VĚDOMÍ A SOUHLASÍ, ŽE HODNOCENÝ PŘÍPRAVEK JE SVOU POVAHOU VÝZKUMNÝ A ŽE NENÍ POSKYTNUTA ŽÁDNÁ VÝSLOVNÁ NEBO PŘEDPOKLÁDANÁ ZÁRUKA TÝKAJÍCÍ SE HODNOCENÉHO PŘÍPRAVKU. ANIŽ BY BYLO DOTČENO VÝŠE UVEDENÉ, ZADAVATEL SE VÝSLOVNĚ ZŘÍKÁ JAKÝCHKOLI ZÁRUK OBCHODOVATELNOSTI NEBO VHODNOSTI PRO KONKRÉTNÍ ÚČEL.

12. Inspekce, audit a monitorování Klinického hodnocení.

A. Inspekce regulačních úřadů. Řešitelské centrum oznámí okamžitě Zadavateli a jeho zástupci telefonicky nebo faxem všechna šetření, korespondenci nebo komunikaci s nebo od FDA nebo jiného státního nebo regulačního úřadu týkající se Klinického hodnocení. Pokud regulační úřad, zejména FDA, požádá o svolení nebo provede inspekci zařízení Řešitelského centra nebo záznamů o výzkumu týkající se Klinického hodnocení, bude Řešitelské centrum spolupracovat se zástupcem(i) regulačního úřadu a umožní tuto inspekci a vynaloží veškeré přiměřené úsilí, aby umožnilo Zadavateli zkontrolovat záznamy před inspekci a bylo v průběhu takovýchto inspekci přítomen a k dispozici. Zdravotnické zařízení poskytne bez prodlení a bez dodatečných nákladů pro Zadavatele dostatečný a vhodný prostor, který je považován za potřebný pro Zkoušejícího a/nebo Zadavatele pro takovéto inspekce. V průběhu takovýchto inspekci bude Zkoušející a příslušný Tým klinického hodnocení k dispozici, aby bylo vyhověno oprávněným požadavkům inspekce a aby byly vysvětleny a probrány záznamy a dokumentace související s Klinickým hodnocením. Řešitelské centrum poskytne Zadavateli nebo jeho zástupcům písemně a organizovaným způsobem kopie všech materiálů, korespondence, prohlášení, formulářů a záznamů, které Řešitelské centrum dostane, získá nebo vytvoří v souvislosti s jakoukoli takovou inspekci nebo v souvislosti s jakýmkoli šetřením, komunikací nebo korespondencí od FDA nebo od

ACKNOWLEDGE, AND AGREE THAT THE STUDY MEDICATION IS INVESTIGATIONAL IN NATURE AND THAT NO WARRANTY, EITHER EXPRESSED OR IMPLIED, IS MADE REGARDING THE STUDY MEDICATION. WITHOUT LIMITING THE FOREGOING, SPONSOR EXPRESSLY DISCLAIMS ANY WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE.

12. Inspections, Audits, and Study Monitoring.

A. Regulatory Inspection. The Site shall notify Sponsor and its designee immediately by telephone or facsimile of any inquiries, correspondence, or communications with or from the FDA or any other governmental or regulatory authority relating to the Study. If a regulatory authority, including without limitation the FDA, requests permission to or does inspect the Site's facilities or research records relating to the Study, the Site will cooperate with the regulatory authority's representative(s) and permit such inspection, and will make all reasonable efforts to permit Sponsor to review the records before the inspection and be present and available during such inspections. The Institution shall provide sufficient and appropriate space as deemed needed by the Investigator and/or Sponsor for such inspections without delay at no additional cost to Sponsor. Investigator and appropriate Study personnel will be available during such inspection to comply with the legitimate requirements of the inspection and to explain and discuss records and documentation related to the Study. The Site shall provide to Sponsor or its designees, in writing and in an organized manner, copies of all materials, correspondence, statements, forms, and records that the Site receives, obtains, or generates in connection with any such inspection or in connection with any inquiries, communications, or correspondence from the FDA or any other governmental or regulatory authorities. The Site will make reasonable

jakýchkoli jiných státních nebo regulačních úřadů. Řešitelské centrum vynaloží přiměřené úsilí, aby oddělilo a nezveřejnilo žádné dokumenty a materiály, které není potřeba v průběhu takovéto inspekce zveřejnit, včetně finančních údajů a informací o cenách.

B. Inspekce Zadavatele /Audit.

Řešitelské centrum souhlasí, že umožní zástupcům Zadavatele (včetně monitorů, auditorů a inspektorů) po dostatečně včasné oznámení a v průběhu běžné pracovní doby posoudit (i) zařízení, v němž je Klinické hodnocení prováděno, (ii) nezpracované Výsledky klinického hodnocení včetně původních Zdrojových dokumentů (ve smyslu současných Směrnic ICH), bez ohledu na jejich nosiče, pokud to umožňují podmínky Informovaného souhlasu, (iii) vybavení pro Elektronické zaznamenávání dat („EDC“) a/nebo dokumentační systém EDC a (d) všechny ostatní relevantní informace (a pořizovat jejich kopie) potřebné pro Zadavatele pro potvrzení, že je Klinické hodnocení prováděno ve shodě s Protokolem a v souladu s Platnými právními předpisy. Řešitelské centrum souhlasí, že učiní přiměřená opatření požadovaná Zadavatelem pro vyřešení nedostatků zjištěných v průběhu auditu nebo inspekce.

13. Ukončení.

A. Tato Smlouva může být před Dokončením ukončena celá nebo částečně písemným oznámením následovně:

i. kteroukoli Smluvní stranou s účinností okamžitě po písemném oznámení, pokud (1) oprávnění a schválení provádět Klinické hodnocení ve Spojených státech amerických bude trvale a neodvolatelně odvoláno ze strany FDA; nebo (2) výskyt jakékoli nežádoucí příhody nebo vedlejšího účinku související s Klinickým hodnocením bude takového rozsahu nebo se vyskytne s takovou četností, že buď Zkoušející podle svého

efforts to segregate, and not disclose, all documents and materials that are not required to be disclosed during such an inspection, including financial data and pricing information.

B. Sponsor Inspection/Audit.

Site agrees to permit representatives of Sponsor (including monitors, auditors, and inspectors), upon reasonable advance notice and during normal business hours, to examine (i) the facilities where the Study is being conducted, (ii) raw Study Results including original Source Documents (as defined by current ICH Guidelines), regardless of media, if allowed under the terms of the Informed Consent, (iii) Electronic Data Capture (“EDC”) equipment and/or EDC documentation system, and (d) any other relevant information (and to make copies) necessary for Sponsor to confirm that the Study is being conducted in conformance with the Protocol and in compliance with Applicable Law. The Site agrees to take reasonable actions requested by Sponsor to cure deficiencies noted during an audit or inspection.

13. Termination.

A. This Agreement may be terminated in whole or in part prior to Completion upon written notice as follows:

i. by any Party, effective immediately upon written notice, if (1) the authorization and approval to conduct the Study in the United States is permanently and irrevocably withdrawn by the FDA; or (2) the emergence of any adverse reaction or side effect related to the Study is of such magnitude or occurs with such frequency that either the Investigator, in his or her reasonable medical judgment, or Sponsor, determines that subject safety requires such

odůvodněného lékařského uvážení nebo Zadavatel rozhodnou, že bezpečnost subjektů vyžaduje takové ukončení;

ii. Zadavatelem, s účinností okamžitě po písemném oznámení, pokud (1) Zkoušející není ochotný nebo schopný působit jako Hlavní zkoušející a Smluvní strany se nemohou dohodnout na náhradníkovi podle Článku 3 této Smlouvy; (2) Řešitelské centrum nedokáže provádět Klinické hodnocení v souladu s podmínkami Protokolu (s výjimkou povolených odchylek podle Článku 1 této Smlouvy), této Smlouvy nebo Platných právních předpisů; nebo (3) Zadavatel považuje nábor za nedostatečný pro úspěšné dokončení Klinického hodnocení v časovém rozmezí potřebném pro splnění požadavků Zadavatele;

iii. Zadavatelem po třiceti (30) dnech od písemného oznámení; nebo

iv. Řešitelským centrem po čtyřiceti pěti (45) dnech od písemného oznámení v případě závažného porušení této Smlouvy Zadavatelem a neschopnosti Zadavatele napravit toto porušení v průběhu tohoto čtyřiceti pěti (45) denního období.

B. V případě ukončení této Smlouvy před Dokončením vynaloží Řešitelské centrum po přijetí nebo doručení oznámení o ukončení veškeré přiměřené úsilí, aby minimalizovalo vznik dalších nákladů. V případě takového předčasného ukončení provede Zadavatel konečnou platbu Řešitelskému centru za nesplacené částky dlužné za služby provedené v souladu s touto Smlouvou a za přiměřené, skutečné, přímé náklady vynaložené tak, jak je stanoveno v Rozpočtu do data oznámení ukončení. Zadavatel také proplatí Zdravotnickému

termination;

ii. by Sponsor, effective immediately upon written notice, if (1) the Investigator is unwilling or unable to serve as the principal investigator and the Parties are not able to agree on a substitute pursuant to Article 3 hereof; (2) the Site fails to perform the Study in accordance with the terms of the Protocol (excluding permitted deviations pursuant to Article 1 hereof), this Agreement, or Applicable Law; or (3) Sponsor deems enrollment to be insufficient to reasonably complete the Study in the time frame necessary to meet Sponsor requirements;

iii. by Sponsor, upon thirty (30) days written notice; or

iv. by the Site, upon forty-five (45) days written notice, in the event of a material breach of this Agreement by Sponsor and Sponsor's failure to remedy such breach within such forty-five (45) day period.

B. In the event of termination of this Agreement prior to Completion, the Site shall, upon receipt or delivery of notice of termination, make all reasonable efforts to minimize incurring further costs. In the event of such early termination, Sponsor shall make a final payment to the Site for outstanding amounts due for services performed in accordance herewith and for reasonable, actual, direct costs incurred as set forth in the Budget through the date of notice of termination. Sponsor also shall reimburse Institution for any reasonable, non-cancelable

zařízení všechny přiměřené, nezrušitelné závazky náležitě vynaložené (i) před datem oznámení ukončení a (ii) po datu oznámení ukončení, ale důvodně potřebné pro zajištění bezpečnosti zařazených subjektů. Na základě oprávněné žádosti Zadavatele poskytne Zdravotnické zařízení Zadavateli dokumentaci o všech těchto závazných a nezrušitelných nákladech.

C. Ihned po přijetí nebo doručení oznámení o ukončení bude Řešitelské centrum (i) dodržovat postupy po ukončení uvedené v Protokolu, pokud existují, a (ii) pokud Zadavatel nestanoví jinak, ukončí zařazování Subjektů do Klinického hodnocení a ukončí léčbu související s Klinickým hodnocením u subjektů do Klinického hodnocení již zařazených s výjimkou situace, kdy by mohla být ohrožena bezpečnost těchto zařazených subjektů. Aniž by bylo dotčeno výše uvedené, Řešitelské centrum bude nadále subjektům poskytovat následnou péči, dokud bude potřebná, aby byla zajištěna bezpečnost těchto zařazených subjektů.

D. Řešitelské centrum a Zadavatel berou na vědomí, že Řešitelské centrum bude zodpovědné za veškerý přímý kontakt se subjekty účastnicemi se Klinického hodnocení a že Zadavatel nebude mít žádné prostředky, jak subjekty kontaktovat. Proto bude na žádost Zadavatele Řešitelské centrum po schválení Hodnoceného přípravku příslušným regulačním úřadem k prodeji spolupracovat se Zadavatelem, aby byly do Klinického hodnocení zařazeny všechny subjekty, které jsou vhodnými kandidáty pro pokračování léčby Hodnoceným přípravkem, jak stanoví Zkoušející podle svého lékařského posouzení, převedeny z Protokolu na komerční přípravek, aby bylo zaručeno, že léčba subjektů v Klinickém hodnocení nebude zbytečně přerušena, a bude pomáhat při zajištění proplacení komerčního přípravku pro každý subjekt v Řešitelském centru tak rychle, jak to bude proveditelné.

E. Neprodleně po Dokončení nebo ukončení této Smlouvy z jakéhokoli

commitments properly incurred (i) prior to the date of notice of termination and (ii) after the date of notice of termination but reasonably necessary to ensure the safety of enrolled subjects. Upon reasonable request by Sponsor, Institution shall provide Sponsor with documentation of any such committed and non-cancellable costs.

C. Immediately upon receipt or delivery of notice of termination, the Site shall (i) comply with post-termination procedures included in the Protocol, if any, and (ii) unless otherwise directed by Sponsor, cease enrolling subjects into the Study and cease the Study-related treatment of subjects already enrolled in the Study, except if the safety of such enrolled subjects could be compromised. Notwithstanding the foregoing, the Site shall continue to provide follow-up care to subjects as long as necessary to ensure the safety of such enrolled subjects.

D. The Site and Sponsor acknowledge that the Site will be responsible for all direct contact with subjects participating in the Study and that Sponsor will have no means to contact such subjects. Therefore, following approval of the Study Medication for marketing by the relevant regulatory authority, at the Sponsor's request, in order to ensure that the treatment of the subjects in the Study is not unnecessarily disrupted, the Site shall work with the Sponsor to transition all subjects enrolled in the Study, who are appropriate candidates to remain on the Study Medication as determined by the Investigator in his or her medical judgment, from the Protocol to commercial product and to assist in securing reimbursement of commercial product for each subject at the Site as promptly as practicable.

E. Promptly upon Completion or termination of this Agreement for any reason,

důvodu dodá Řešitelské centrum Zadavateli nebo jeho zástupci všechny záznamy CRF, kompletní i nekompletní, až do data účinnosti ukončení, a také všechny pomůcky, vybavení a materiály Zadavatele, které byly dodány Řešitelskému centru v souvislosti s prováděním Klinického hodnocení, bez ohledu na to zda jsou ve skutečném držení nebo pod kontrolou Řešitelského centra. Důvěrné informace a materiály budou vráceny podle pokynů Zadavatele Zadavateli s výjimkou kopií záznamů nebo vzorků, které musí Řešitelské centrum ze zákona uchovávat, včetně záznamů o: (i) přijetí dodávek Hodnoceného přípravku; (ii) vydávání Hodnoceného přípravku, včetně dat, množství a užití subjektem; a (iii) vracení Hodnoceného přípravku. V průběhu třiceti (30) dnů po ukončení této Smlouvy nebo dokončení Klinického hodnocení (podle toho, co nastane dříve) musí Zkoušející předložit Zadavateli konečnou písemnou zprávu o Klinickém hodnocení.

14. Patentová práva a Vynálezy.

A. Uznává se a má se za to, že určitá stávající duševní vlastnictví, vynálezy a technologie Zadavatele a Zdravotnického zařízení jsou samostatným vlastnictvím každé Smluvní strany a nejsou dotčeny touto Smlouvou, a ani jedna z nich nebude vznášet žádné nároky nebo práva na tato samostatná stávající duševní vlastnictví, vynálezy a technologie druhé Smluvní strany.

B. Všechny nové vynálezy, vývoj, zlepšení nebo objevy vytvořené nebo vymyšlené Řešitelským centrem, ať již patentovatelné nebo ne, vyplývající z Klinického hodnocení, Hodnoceného přípravku nebo Důvěrných informací („Vynálezy“) budou neprodleně písemně předány Řešitelským centrem Zadavateli. Není-li výslovně uvedeno v této Smlouvě jinak nebo není-li to zakázáno federálním nebo státním zákonem, budou veškeré Vynálezy jediným a výlučným vlastnictvím Zadavatele bez ohledu na vynálezce nebo objevitele.

the Site will furnish to Sponsor or its designee all CRFs, whether complete or incomplete, up to the effective date of termination, as well as all devices, equipment, and Sponsor materials that were furnished to the Site in connection with the performance of the Study, whether the same are in the Site's actual possession or under its control. Confidential Information and materials will be returned, at Sponsor's instruction, to Sponsor, except for record copies or samples which the Site is required by law to retain, including records of: (i) the receipt of shipments of Study Medication; (ii) the disposition of Study Medication, including dates, quantity, and use by subject; and (iii) returns of Study Medication. Within thirty (30) days of termination of this Agreement or completion of the Study (whichever comes first), Investigator will submit a final written report of the Study to Sponsor.

14. Patent Rights and Inventions.

A. It is recognized and understood that certain existing intellectual property, inventions, and technologies of Sponsor and the Institution are the separate property of each Party and are not affected by this Agreement, and neither shall have any claims to or rights in such separate existing intellectual property, inventions, and technologies of the other Party.

B. Any new invention, development, improvement, or discovery made or conceived by the Site, whether or not patentable, resulting from the Study, Study Medication, or Confidential Information (“Invention”) shall be promptly disclosed by the Site, in writing, to Sponsor. Except as otherwise expressly stated herein, and except as prohibited by federal or state law, any and all Inventions are the sole and exclusive property of Sponsor regardless of the inventor or discoverer. The Site shall, at Sponsor's expense, execute any and all applications,

Řešitelské centrum bude na náklady Zadavatele zhotovovat veškeré žádosti, postoupení nebo jiné nástroje a podávat svědectví, která bude Zadavatel považovat za potřebná při žádosti o patentové listiny a jejich získání ve Spojených státech nebo jakékoli zahraniční zemi nebo jinak za účelem ochrany zájmů Zadavatele v těchto zemích. Řešitelské centrum neučiní nic, co by nebylo v souladu s vlastnictvím těchto Vynálezů Zadavatele.

C. Nárok na jakékoli Vynálezy vzniklé z vlastního provádění Klinického hodnocení Řešitelským centrem a vymyšlené a uvedené do praxe pouze Řešitelským centrem, které nemají původ v žádné Důvěrné informaci nebo Hodnoceném přípravku, bude mít pouze a výlučně Řešitelské centrum. Zdravotnické zařízení poskytne Zadavateli právo prvního odmítnutí uzavřít výlučnou licenci na práva Zdravotnického zařízení k jakémukoli takovému Vynálezu. Tato licence bude trvalá, výlučná a celosvětová v maximální míře povolené zákony, bude poskytnuta za komerčně přiměřených podmínek a poskytne Zadavateli výlučné právo vytvořit, nechat vytvořit, použít, prodat, nechat prodat a nabízet k prodeji takový Vynález. Pokud Zadavatel odmítne uzavřít tuto licenci a Zdravotnické zařízení pak tuto licenci nabídne třetí straně za výhodnějších podmínek, než byly nabídnuty Zadavateli, bude mít Zadavatel právo vstoupit do jednání o dané licenci za podmínek přinejmenším stejně výhodných, jaké byly nabídnuty této třetí straně.

D. Řešitelské centrum prohlašuje, že nemá žádné současné závazky postoupit nebo výlučně nabízet licenci žádné osobě ani právnické osobě jiné než Zdravotnickému zařízení nebo Zadavateli k žádným Vynálezům ani duševnímu vlastnictví krytému tímto Článkem 14. Řešitelské centrum prohlašuje a zaručuje, že celý Tým klinického hodnocení, konzultanti nebo jiné strany najaté Řešitelským centrem na provádění práce podle této Smlouvy budou předtím, než provedou tuto práci, a po celé trvání této práce smluvně vázáni postoupit svá práva na jakékoli Vynálezy Zdravotnickému zařízení.

assignments, or other instruments and give testimony which Sponsor shall deem necessary to apply for and obtain letters of patent of the United States or of any foreign country or otherwise to protect Sponsor's interest therein. The Site shall not take any action that is inconsistent with Sponsor's ownership of such Inventions.

C. Title to any Inventions arising from the Site's proper conduct of the Study and conceived and reduced to practice solely by the Site and not arising from any Confidential Information or the Study Medication shall be owned solely and exclusively by the Site. The Institution will offer Sponsor a first right of refusal to enter into an exclusive license for the Institution's rights in any such Invention. Such license shall be perpetual, exclusive, and worldwide to the maximum extent permitted by law, shall be on commercially reasonable terms, and shall provide Sponsor with an exclusive right to make, have made, use, sell, have sold, and offer to sell such Invention. If Sponsor declines to enter into such a license, and Institution then offers such license to a third party on terms more favorable than those offered to Sponsor, Sponsor shall have the right to enter into negotiations for said license on terms at least as favorable as those offered to such third party.

D. The Site represents that it has no present obligations to assign or exclusively license to any person or entity other than Institution or Sponsor any Inventions or other intellectual property covered by this Article 14. The Site represents and warrants that all Study Personnel, consultants, or other parties engaged by the Site to conduct work under this Agreement shall be, prior to undertaking such work and for the entire duration of such work, contractually obligated to assign their rights in any Inventions to the Institution.

E. Povinnosti stanovené v tomto Článku 14 budou přetrvávat i po Dokončení nebo jakémkoli ukončení této Smlouvy a budou závazné pro Řešitelské centrum a jeho zaměstnance nebo jednatele.

15. Odškodnění; Pojištění.

A. Odškodnění Zadavatelem. Zadavatel souhlasí, že odškodní, bude hájit a nebude činit zodpovědným Zdravotnické zařízení, jeho správce, úředníky, zaměstnance, personál, subdodavatele a zástupce („Odškodněné osoby zdravotnického zařízení“) za jakékoli nároky vznesené nezávislou třetí stranou (jednotlivě „Nároky“), které vzniknou z (i) jakékoli teorie o odpovědnosti za Hodnocený přípravek nebo (ii) z jakéhokoli vedlejšího účinku nebo nežádoucí reakce, onemocnění nebo újmy přímo vyplývající z užití Hodnoceného přípravku v Klinickém hodnocení. Výše uvedené odškodnění nebude platit, pokud Nárok vznikne z (1) nedbalosti, opomenutí nebo úmyslného protiprávního jednání kterékoli z Odškodněných osob Zdravotnického zařízení nebo (2) nedodržení ustanovení této Smlouvy, Protokolu nebo jakéhokoli jiného písemného pokynu Zadavatele nebo jeho zástupce nebo nedodržení Platných právních předpisů nebo nařízení státních orgánů kteroukoli z Odškodněných osob Zdravotnického zařízení.

B. Odškodnění Zdravotnickým zařízením. Zdravotnické zařízení souhlasí, že odškodní, bude hájit a nebude činit zodpovědným Zadavatele, jeho ředitele, úředníky, zaměstnance, personál a zástupce („Odškodněné osoby Zadavatele“) za jakýkoli Nárok, který vznikne z (i) nedbalosti, opomenutí nebo úmyslného protiprávního jednání kterékoli z Odškodněných osob Zdravotnického zařízení nebo (ii) nedodržení ustanovení této Smlouvy, Protokolu nebo jakéhokoli jiného písemného pokynu Zadavatele nebo jeho zástupce nebo nedodržení Platných právních předpisů nebo nařízení státních orgánů kteroukoli z Odškodněných osob Zdravotnického

E. The obligations set forth in this Article 14 shall continue beyond Completion or any termination of this Agreement and shall be binding upon the Site and the Site's employees and agents.

15. Indemnification; Insurance.

A. Sponsor Indemnification. Sponsor agrees to indemnify, defend and hold harmless Institution, its trustees, officers, employees, staff, subcontractors, and agents (“Institution Indemnitees”) against any independent third party claim (each, a “Claim”) arising out of (i) any theory of product liability concerning the Study Medication or (ii) any side-effect or adverse reaction, illness, or injury directly resulting from use of the Study Medication in the Study. The foregoing indemnity will not apply to the extent a Claim arises out of (1) the negligence, omission, or willful misconduct of any Institution Indemnitee or (2) the failure of any Institution Indemnitee to adhere to the terms of this Agreement, the Protocol, or any written instructions from Sponsor or its designee, or to comply with any Applicable Law or governmental requirements.

B. Institution Indemnification. Institution agrees to indemnify, defend, and hold harmless the Sponsor, its directors, officers, employees, staff, and agents (the “Sponsor Indemnitees”) against any Claim arising out of (i) the negligence, omission, or willful misconduct of any Institution Indemnitee or (ii) the failure of any Institution Indemnitee to adhere to the terms of this Agreement, the Protocol, or any written instructions from the Sponsor or its designee, or to comply with any Applicable Law or governmental requirements.

zařízení.

C. Postup odškodnění. Smluvní strana nebo Smluvní strany žádající o odškodnění podle tohoto Článku 15 (i) podají písemné oznámení odškodňující Smluvní straně v průběhu sedmi (7) dnů poté, co (1) obdrží jakýkoli Nárok nebo (2) se dozvědí o jakémkoli potenciálním Nároku; (ii) umožní odškodňující Smluvní straně, aby převzala obhajobu a/nebo vyřízení jakéhokoli takového Nároku nebo souvisejícího sporu za předpokladu, že právní zástupce zvolený takovou odškodňující Smluvní stranou bude rozumně přijatelný pro Smluvní stranu nebo pro strany žádající odškodnění; a (iii) budou přiměřeně spolupracovat s odškodňující Smluvní stranou při obraně takového Nároku, přičemž přiměřené vlastní náklady Smluvní strany nebo stran žádajících odškodnění budou proplaceny odškodňující Smluvní stranou. Odškodňující Smluvní strana podle tohoto Článku 15 neuzavře žádnou dohodu o vypořádání se stranou uplatňující nárok bez předchozího písemného souhlasu Smluvní strany nebo stran žádajících odškodnění, kterýžto souhlas nebude bezdůvodně odepírán.

D. Pojištění Zadavatele. Zadavatel souhlasí, že bude uchovávat v platnosti dostatečně vysoké smluvní pojištění nebo vlastní pojištění pro dostatečné zajištění svých závazků uvedených v této Smlouvě. Na základě písemné žádosti Zdravotnického zařízení poskytne Zadavatel certifikát o pojištění dokládající toto krytí.

E. Pojištění Zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení prohlašuje, že má dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, v platném znění, uzavřenou pojistnou smlouvu na pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při poskytování zdravotní péče. Tato pojistná smlouva je uzavřena v zákonem požadovaném rozsahu a neobsahuje pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění klinického hodnocení. Dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., v platném znění, musí být pojištění uzavřeno po

C. Indemnification Procedure. The Party or Parties seeking indemnification under this Article 15 shall (i) give written notice to the indemnifying Party within seven (7) days after (1) receiving any Claim or (2) learning of any potential Claim; (ii) permit the indemnifying Party to assume the defense and/or disposition of any such Claim or related litigation, provided that counsel selected by such indemnifying Party is reasonably acceptable to the Party or Parties seeking indemnification; and (iii) cooperate with the indemnifying Party in all reasonable respects with regard to the defense of such Claim, with reasonable out-of-pocket costs of the Party or Parties seeking indemnification to be reimbursed by the indemnifying Party. The indemnifying Party under this Article 15 shall not enter into any settlement agreement with a claimant without the prior written permission of the Party or Parties seeking indemnification, which permission shall not be unreasonably withheld.

D. Sponsor Insurance. Sponsor agrees to maintain a policy or program of insurance or self-insurance at levels sufficient to support its obligations assumed herein. Sponsor shall provide a certificate of insurance evidencing such coverage upon written request by the Institution.

E. Institution Insurance. Institution declares that it has insurance coverage in accordance with § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., on Medical Services, with respect to liability it may have while providing medical care. This insurance coverage is in correlation with the applicable laws and does not include liability insurance with respect to conducting a Study. According to § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., this insurance coverage must be valid for the entire length of the Institution's provision of medical care

celou dobu, po kterou Zdravotnické zařízení poskytuje zdravotní péči.

F. Zdravotnické zařízení poskytne potvrzení o pojištění prokazující takové krytí Zadavateli na základě písemné žádosti.

16. Újma subjektu.

A. V případě, že subjektu nastane újma přímým následkem jeho účasti v Klinickém hodnocení, jak bude společně stanoveno Zkoušejícím a Zadavatelem, bude Zdravotnické zařízení žádat o odpovídající úhradu všech souvisejících nákladů zdravotní péče pojišťovnu subjektu, plán řízené péče nebo jiný program výhod. Pokud budou náklady související s takovou újmou převyšovat rámec výdajů hrazených pojišťovnou subjektu, plánem řízené péče nebo jiným programem výhod, jak ověří Zdravotnické zařízení předtím, než bude předložen účet jakémukoli takovému plátcovi třetí strany, bude Zdravotnické zařízení žádat uhrazení těchto nákladů Zadavatelem, Zadavatel však neposkytne žádné platby za náklady, které lze přisoudit:

i. nedodržení podmínek Protokolu nebo jakýchkoli písemných pokynů Zadavatele souvisejících s užíváním Hodnoceného přípravku nebo nesplnění příslušných požadavků FDA nebo jiných státních úřadů Řešitelským centrem nebo kýmkoli ze zaměstnanců Řešitelského centra podílejícího se na provádění Klinického hodnocení, s výjimkou toho, kdy je takové pochybení v souladu s všeobecně přijímanými standardy klinického výzkumu a lékařské praxe ve vztahu k přínosům, bezpečnosti a blahu Subjektů klinického hodnocení nebo jak bude jinak důvodně potřebné pro bezpečnost takového subjektu, vždy na základě rozhodnutí Zkoušejícího učiněného v dobré víře;

F. Institution shall provide certificates of insurance evidencing such coverage to Sponsor upon written request.

16. Subject Injury.

A. In the event that a subject is injured as a direct result of his or her participation in the Study, as determined jointly by Investigator and Sponsor, then Institution shall seek appropriate reimbursement for all related costs of care from the subject's insurer, managed care plan, or other benefits program. If costs related to such an injury are outside the scope of covered benefits for a subject's insurer, managed care plan, or other benefit program, as determined by Institution prior to a bill being submitted to any such third party payor, then Institution shall seek reimbursement from Sponsor for such costs; provided, however, that Sponsor shall not provide any payment for costs that are attributable to:

i. the failure of the Site, or any Site personnel involved in the performance of the Study, to adhere to the terms of the Protocol or any of Sponsor's written instructions relative to the use of the Study Medication, or to comply with applicable FDA or other governmental requirements, unless such failure is consistent with generally accepted standards of clinical research and medical practice relating to the benefit, safety, and well-being of the Study subjects or is otherwise reasonably necessary for the safety of such a subject, all as determined in good faith by the Investigator;

ii. jakékoli nedbalosti nebo protiprávnímu jednání nebo opomenutí nebo úmyslnému trestnému činu Řešitelského centra nebo jakéhokoli jiného zaměstnance Řešitelského centra poskytujícího služby jménem Řešitelského centra podle této Smlouvy;

iii. primárnímu onemocnění subjektu nebo jakémukoli jinému souběžnému onemocnění nezpůsobenému podáním Hodnoceného přípravku v souladu s Protokolem; nebo

iv. nedodržení pokynů obsažených v informovaném souhlasu podepsaném tímto subjektem nebo pokynů sdělených subjektu v průběhu Klinického hodnocení.

B. Smluvní strany výslovně souhlasí, že subjekty nebudou žádány o úhradu žádných nákladů souvisejících s újmou, která přímo vyplývá z účasti subjektu v Klinickém hodnocení, s výjimkou spoluúčasti a odečitatelných položek, za něž subjekt musí zaplatit.

17. Úplná smlouva; Dodatky; Poznámky. Tato Smlouva společně se všemi jejími dodatky tvoří úplnou smlouvu mezi Smluvními stranami týkající se předmětu v ní uvedenému a všechna předchozí jednání, ujištění, dohody a ujednání týkající se předmětu smlouvy v ní uvedeném jsou jí nahrazeny. Nelze provádět žádná ujednání upravující, měnící nebo doplňující podmínky této Smlouvy s výjimkou písemného dokumentu podepsaného řádně pověřenými zástupci obou Smluvních stran. Všechna oznámení, která mají být podána podle této Smlouvy, budou podána osobním doručením, uznávanou expresní kurýrní službou nebo doporučenou poštou s doručenkou. Takové oznámení bude adresováno Smluvní straně na níže uvedenou adresu s výjimkou uvedenou v Příloze A. Kterákoli Smluvní strana může svoji adresu pro oznámení změnit tím, že

ii. any negligence or wrongful act or omission, or willful malfeasance, of the Site or any other Site personnel providing services on behalf of the Site hereunder;

iii. the subject's primary disease or any concurrent disease not caused by the administration of the Study Medication in accordance with the Protocol; or

iv. the subject's failure to comply with instructions contained in the informed consent executed by such subject or communicated to the subject during the Study.

B. The Parties expressly agree that subjects shall not be asked to pay any costs relating to injuries that directly result from a subject's participation in the Study, with the exception of co-payments and deductibles for which a subject must provide payment.

17. Complete Agreement; Amendment; Notice. This Agreement together with all attachments hereto constitutes the entire agreement among the Parties with respect to the subject matter hereof and all prior negotiations, representations, agreements, and understandings with respect to the subject matter hereof are superseded hereby. No agreements amending, altering, or supplementing the terms hereof may be made except by means of a written document signed by the duly authorized representatives of each of the Parties. Any notice to be given hereunder shall be given by personal delivery, by recognized express courier, or by registered or certified mail, return receipt requested. Such notice shall be addressed to a Party at the address set forth below, except as set forth in Exhibit A. Any Party may change its address for notice by giving written notice of such

předá písemné oznámení o této změně change to the other Parties.
ostatním Smluvním stranám.

Zadavateli: Shire Human Genetic Therapies, Inc
300 Shire Way, Lexington, MA 02421 USA
K rukám: Projektového manažera – Protokol #SHP620-303 /
To Sponsor: Shire ViroPharma, Incorporated
300 Shire Way, Lexington, MA 02421 USA
Attn: Project Manager – Protocol #SHP620-303

S kopií: K rukám: Právní oddělení (stejná adresa Zadavatele) /
With a copy to: Attn: Legal Department (same Sponsor address)

Zdravotnickému zařízení /To Institution: **Ústav hematologie a krevní transfuze, p.o.**, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika
K rukám/Att: XXX

Zkoušejícímu/ To Investigator: **Ústav hematologie a krevní transfuze, p.o.**, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika
K rukám/Att: XXX

18. Závaznost; Přetrvávání ustanovení smlouvy. Tato Smlouva bude závazná a nabývá platnosti ku prospěchu Smluvních stran a jejich případných právních nástupců a povolených postupníků. Práva a povinnosti Smluvních stran, která ať již úmyslem nebo významem mají platnost po skončení této Smlouvy (zejména práva týkající se vlastnictví, patentů, důvěrnosti a odškodnění), budou přetrvávat po Dokončení nebo jakémkoli ukončení této Smlouvy.

19. Rozhodné právo. Tato Smlouva a všechny záležitosti vyplývající z této Smlouvy nebo s ní související, budou řízeny, vykládány a vymáhány v souladu s platnými právními předpisy České republiky bez ohledu na střet jejich zákonných ustanovení. Každý spor vyplývající z této Smlouvy bude řešen výlučně státním a federálním soudem České republiky a Smluvní strany tímto souhlasí s pravomocí takových soudů a vzdávají se vůči tomu jakýchkoli námitek.

20. Zřeknutí se práv. Pokud některá ze Smluvních stran nebude trvat na dodržování jakýchkoli ustanovení této Smlouvy, nebude to představovat obecné zřeknutí se nebo vzdání

18. Binding Effect; Survival of Terms. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the Parties and their respective successors and permitted assigns. The rights and obligations of the Parties which by intent or meaning have validity beyond termination of this Agreement (including, but not limited to, rights with respect to ownership, patents, confidentiality, and indemnification) shall survive Completion or any termination of this Agreement.

19. Governing Law. This Agreement and all matters arising out of or relating to this Agreement shall be governed by, and construed and enforced in accordance with, the laws of the Czech Republic without regard to the conflicts of law provisions thereof. Any dispute arising hereunder shall be tried exclusively by the state and federal courts of the Czech Republic and each Party hereby consents to the jurisdiction of such courts and waives any objections thereto.

20. Waiver. Failure to insist upon compliance with any of the terms and conditions of this Agreement shall not constitute a general waiver or relinquishment

se žádného z těchto ustanovení a tato zůstanou po celou dobu v plné platnosti a účinnosti. Všechna zřeknutí se musejí být vyhotovena písemně a podepsána řádně pověřenými zástupci Smluvních stran.

21. Oddělitelnost. Pokud bude soudem určeno, že kterékoli z ustanovení obsažených v této Smlouvě představuje neodůvodněné omezení kterékoli Smluvní strany nebo je jinak nevymahatelné, bude toto ustanovení prohlášeno za neúčinné či neplatné pouze v té míře, v jaké takový soudní rozhodnutí shledává toto ustanovení neodůvodněné nebo jinak nevymahatelné, a zbytek této Smlouvy zůstane v plné platnosti a účinnosti.

22. Postoupení; Subdodávky. Tato Smlouva nesmí být Zdravotnickým zařízením ani Zkoušejícím postoupena bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele a každý pokus o postoupení Zdravotnickým zařízením nebo Zkoušejícím, který nebude v souladu s předchozím ustanovením, nebude platný a účinný. Zadavatel může tuto Smlouvu postoupit celou bez souhlasu Zdravotnického zařízení nebo Zkoušejícího. Žádné postoupení nezprostí Smluvní stranu provedení všech již nabytých povinností, které tato Smluvní strana může mít podle této Smlouvy. S předchozím písemným souhlasem Zadavatele může Zdravotnické zařízení provádění některých svých činností podle této Smlouvy převést na subdodavatele kvalifikované třetí strany za předpokladu, že (i) takové třetí strany budou tyto činnosti provádět v souladu s podmínkami této Smlouvy a dodržovat všechny platné závazky této Smlouvy, zejména důvěrnost a závazky při postoupení stanovené touto Smlouvou, (ii) Zdravotnické zařízení zůstane zodpovědné za činnost těchto třetích stran, a (iii) Zkoušející ani žádný další zkoušející nemají žádné přímé nebo nepřímé finanční zájmy v takovýchto třetích stranách.

23. Účinnost po uzavření. Tato Smlouva nebude považována za přijatou, schválenou nebo jinak účinnou, dokud nebude níže

of any such terms or conditions, and the same shall remain at all times in full force and effect. All waivers must be set forth in writing and executed by duly authorized representatives of the Parties.

21. Severability. If a judicial determination is made that any of the provisions contained in this Agreement constitute an unreasonable restriction against any Party or are otherwise unenforceable, such provision or provisions shall be rendered void or invalid only to the extent that such judicial determination finds such provision or provisions to be unreasonable or otherwise unenforceable, and the remainder of this Agreement shall remain operative and in full force and effect.

22. Assignment; Subcontracting. This Agreement may not be assigned by Institution or Investigator without the prior written consent of Sponsor, and any attempted assignment by Institution or Investigator not in compliance with the foregoing will be of no force or effect. Sponsor may assign this Agreement in whole without consent of Institution or Investigator. No assignment will relieve a Party of the performance of any accrued obligation that such Party may then have under this Agreement. With Sponsor's prior written consent, Institution may subcontract the performance of certain of its activities under this Agreement to qualified third parties, provided that (i) such third parties perform such activities in a manner consistent with the terms and conditions in this Agreement, and comply with all applicable obligations of this Agreement, including but not limited to, the confidentiality and assignment obligations set forth in this Agreement, (ii) Institution remains liable for such third parties' performance, and (iii) neither Investigator nor any sub-investigator has any direct or indirect financial interest in any such third parties.

23. Effective Upon Execution. This Agreement shall not be considered accepted, approved, or otherwise effective until executed

podepsána všemi příslušnými Smluvními stranami. Každá ze Smluvních stran tímto prohlašuje a zaručuje, že osoba, která se níže podepisuje jménem této Smluvní strany, je oprávněna uzavírat tuto Smlouvu a že tato Smlouva neporušuje žádnou stávající dohodu nebo povinnost takové Smluvní strany. Řešitelské centrum dále bere na vědomí a souhlasí, že Příjemce (určený v Příloze A) je náležitým příjemcem pro účely této Smlouvy.

24. Stejnopisy. Tato Smlouva může být vyhotovena v jednom nebo více stejnopisech, z nichž každý je považován za originál a všechny společně budou tvořit jeden a tentýž dokument. Doručení vyhotovených stejnopisů podpisové strany této Smlouvy faxem, elektronickou poštou v souboru formátu PDF nebo jakýmkoli jinými elektronickými prostředky určenými k zachování původního grafického a obrazového vzhledu dokumentu bude stejně účinné jako doručení ručně vyhotovených stejnopisů této Smlouvy.

25. Nadpisy. Tato Smlouva obsahuje nadpisy pouze pro snadnější orientaci a nadpisy nepředstavují ani netvoří součást této Smlouvy a neměly by být používány při výkladu této Smlouvy.

26. Vyšší moc. Pokud bude Zdravotnickému zařízení nebo Zadavateli zabráněno, omezeno, znemožněno nebo pokud bude zdržován od plnění této Smlouvy (buď úplně nebo částečně) z důvodu jakékoli příčiny, která je mimo rámec přiměřené kontroly Smluvních stran (například živelní pohromy, výbuch, nemoc, počasí, válka, terorismus, povstání, stávková akce nebo výpadek elektřiny), takto postižená Smluvní strana bude po písemném oznámení druhé Smluvní straně osvobozena od plnění v rozsahu takového zabránění, omezení, znemožnění nebo zdržení za předpokladu, že postižená Smluvní strana vynaloží veškeré své úsilí, aby zabránila těmto příčinám neplnění nebo je odstranila a aby pokračovala v plnění s maximální rychlostí, jakmile budou tyto

below by all appropriate Parties. Each of the Parties hereto represents and warrants that the person signing below on such Party's behalf has the authority to enter into this Agreement, and that this Agreement does not violate any existing agreement or obligation of such Party. The Site further acknowledges and agrees that the Payee (designated in Exhibit A) is the proper payee for this Agreement.

24. Counterparts. This Agreement may be executed in one or more counterparts, each of which shall be deemed an original, and all of which, when taken together, will constitute one and the same instrument. Delivery of an executed counterpart of a signature page of this Agreement by facsimile transmission, by electronic mail in "portable document format" (.pdf format), or by any other electronic means intended to preserve the original graphic and pictorial appearance of a document, or by a combination of such means, shall be as effective as delivery of a manually executed counterpart of this Agreement.

25. Headings. This Agreement contains headings only for convenience and the headings do not constitute or form a part of this Agreement, and should not be used in the construction of this Agreement.

26. Force Majeure. If the performance of this Agreement by Institution or Sponsor is prevented, restricted, interfered with, or delayed (either totally or in part) by reason of any cause beyond the reasonable control of the Parties (such as acts of God, explosion, disease, weather, war, terrorism, insurrection, civil strike, riots, or power failure), the Party so affected shall, upon giving written notice to the other Party, be excused from such performance to the extent of such prevention, restriction, interference, or delay, provided that the affected Party shall use its reasonable best efforts to avoid or remove such causes of non-performance and shall continue performance with the utmost dispatch whenever such causes are removed. For purposes of this Article, a lack of funds shall

příčiny odstraněny. Pro účely tohoto Článku nebude nedostatek finančních zdrojů považován za příčinu přesahující přiměřenou kontrolu Smluvních stran.

Zadavatel bere na vědomí, že Zdravotnické zařízení se zavazuje zveřejnit smlouvu v registru smluv v souladu se zákonem 340/2015 Sb. o registru smluv v rozsahu požadovaném tímto zákonem a odsouhlaseném CRO/Zadavatelem do pěti (5) pracovních dní ode dne posledního podpisu této smlouvy a informuje o jejím zveřejnění CRO emailem. V případě, že CRO neobdrží potvrzení o zveřejnění smlouvy do pěti (5) pracovních dní ode dne posledního podpisu, je oprávněna podniknout příslušné kroky k jejímu zveřejnění.

[Zbytek stránky je záměrně ponechán prázdný]

not be considered a cause beyond the reasonable control of the Parties.

The Sponsor acknowledges that the Institution agrees to release the Agreement to the Contract Registry in accordance with Act 340/2015 Coll. On Contract Registry to the extent required according to this law within five (5) business days from the date of the last signature hereto and will inform CRO about such release via email. In case CRO does not receive confirmation about such release of the Agreement within five (5) business days from the date of the last signature hereto, CRO shall be entitled to make necessary steps to post the Agreement.

[Remainder of page intentionally left blank]

NA SVĚDECTVÍ ČEHOŽ Smluvní strany uzavírají tuto Smlouvu svými náležitě zplnomocněnými zástupci.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Agreement to be executed by their duly authorized representatives.

Ústav hematologie a krevní transfúze

Podpis/ Signature: _____

Jméno / Name: MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Titul / Title: ředitel/ director

Datum / Date _____

XXX

Podpis/ Signature: _____

Datum / Date: _____

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC

Podpis/ Signature: _____

Jméno / Name: _____

Titul / Title: _____

Datum / Date: _____

PŘÍLOHA A

EXHIBIT A

Rozpočet

Budget

The expected approximate amount payable for the Study is 1.371.595,- CZK / Předpokládána
přibližná částka vyplacená za klinické hodnocení je 1.371.595,- Kč