

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Clinical Trial Agreement ("**Agreement**") is made by and among:

Covance Clinical and Periapproval Services Limited

Osprey House, Westacott Way, Maidenhead, SL6 3QH, UK

Registered in England, Company No 02022667, represented by Robert Chudáček, MD (hereinafter referred to as "**Covance**"); and

Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic, represented by doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, Registered in Commercial Register of the Municipal Court in Prague, Section Pr, insert 1043, Company Id: 00064190, Tax Id.: CZ00064190, Bank: ČNB, Bank account No.: 34534-36831041/0710, IBAN: CZ29 0710 0345 3400 3683 1041, SWIFT: CNBACZPP, (hereinafter referred to as "**Institution**") and

██████████ Onkologická klinika, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Czech Republic, (hereinafter referred to as "**Investigator**")

Whereas, Covance, Institution and Investigator are hereinafter referred to individually as "**Party**" and collectively as "**Parties**";

Whereas, Covance is acting in its capacity as a contract research organization as defined in ICH-GCP 1.20 as an independent contractor of **PledPharma AB**, Company Id: 556706-6724, with registered seat at Grev Turegatan 11c, 114 46 Stockholm, Sweden ██████████, ("**Sponsor**") to assist Sponsor in conducting the clinical research study ("**Study**") detailed below:

| | |
|------------------|---|
| Study Drug: | PledOx® (hereinafter referred to as " Study Drug ") |
| Protocol Title: | "A Phase 3, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of PledOx used on top of modified FOLFOX6 (5-FU/FA and Oxaliplatin) to prevent chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in the adjuvant treatment of patients with Stage III or high-risk Stage II colorectal cancer" as amended from time to time and incorporated herein by reference (hereinafter referred to as the " Protocol ") |
| Protocol Number: | PP06489 |

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tato smlouva o provedení klinického hodnocení (dále jen "**Smlouva**") se uzavírá mezi těmito Smluvními stranami:

Covance Clinical and Periapproval Services Limited,

Osprey House, Westacott Way, Maidenhead, SL6 3QH, UK

Společnost registrovaná v Anglii, IČ. 02022667, zastoupená Robertem Chudáčkem (dále jen "**Covance**"); a

Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4,

Česká republika, kterou zastupuje doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., ředitel nemocnice,

státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v OR vedeném Městským soudem v Praze oddíl Pr, vložka 1043, IČ: 00064190, DIČ: CZ00064190, Bankovní spojení: ČNB, číslo účtu: 34534-36831041/0710, IBAN: CZ29 0710 0345 3400 3683 1041, SWIFT: CNBACZPP (dále jen "**Zdravotnické zařízení**") a

██████████ Onkologická klinika, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Česká republika, (dále jen "**Zkoušející**")

Jelikož, jsou společnost Covance, Zdravotnické zařízení a Zkoušející zde dále označováni jednotlivě jako „**Strana**“ a společně jako „**Strany**“;

Jelikož, je společnost Covance jako smluvní výzkumná organizace, jak je definována ve směrnici ICH-GCP 1.20, jedná jako nezávislý dodavatel společnosti **PledPharma AB**, reg.č. 556706-6724, se sídlem Grev Turegatan 11c, 114 46 Stockholm, Švédsko, ██████████, (dále jen "**Zadavatel**"), s cílem spolupracovat se Zadavatelem při provádění níže uvedené výzkumné klinické studie (dále jen "**Studie**") popsané níže:

| | |
|------------------|--|
| Studijní lék: | PledOx® (dale jen " Studijní lék ") |
| Název protokolu: | „Multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 přípravku PledOx užívaného v kombinaci s modifikovanou terapií FOLFOX6 (5-FU/FA a oxaliplatin) k zamezení chemoterapií indukované neuropatie (CIPN) u pacientů v adjuvantní léčbě s kolorektálním karcinomem ve stádiu III nebo vysoce rizikovým ve stádiu II“, jak vyplývá z pozdějších změn, doplnění a úprav, a uváděném zde odkazem (dale jen " Protokol ") |

Whereas, Investigator, an employee of Institution, has the knowledge and experience to undertake the Study and Covance wishes to engage Institution and Investigator to conduct the Study

Whereas, Institution and Investigator desire to participate in conducting the Study;

Now, therefore, the Parties hereto agree as follows:

1. CONDUCT OF THE STUDY

(a) Institution and/or Investigator shall ensure that all persons who have involvement in the Study and who are employees, independent contractors or agents of Institution and/or Investigator, including but not limited to pharmacy, laboratory, radiology, pathology, cardiology and nursing staff (hereinafter „Research Staff”) have the knowledge and experience to undertake the Study and shall accurately, efficiently and expeditiously perform the Study in a professional and competent manner. Wherever, in this Agreement, reference is made to obligations which are incumbent on the Institution and/or Investigator for services which may be performed by Research Staff, such reference is intended to include Research Staff.

(b) By agreeing to the terms and conditions of this Agreement and performing the services for Covance, Institution and Investigator each represent and warrant that it/he/she is not in violation of any terms and conditions of any agreement for services or employment with any other individual or entity.

(c) To the extent terms and conditions in this Agreement and the Protocol conflict, the terms and conditions of the Protocol shall control with respect to scientific, medical, patient consent, and any other issues directly relating to the conduct of the Study and keeping of records (e.g. case report forms) associated therewith, and the provisions of the main body of this Agreement shall control with respect to all other issues.

(d) Institution agrees to perform formal patient screening and randomisation for the Study only after Covance has confirmed in writing (which could be via email) to Institution that all essential documents, as defined by ICH/GCP or equivalent standard, are in place and proper or appropriate Ethics Committee, Regulatory Authority and/or other competent authority approval has been received.

2. APPLICABLE LAW

Institution and Investigator shall conduct the Study in accordance with the Protocol, this Agreement, written instructions from Sponsor or Covance (“**Instructions**”), relevant professional standards of medical practice, all

| | |
|---------------------|---------|
| Číslo protokolu: | PP06489 |
|---------------------|---------|

Jelikož, Zkoušející, zaměstnanec Zdravotnického zařízení, má znalosti a zkušenosti k provedení Studie a společnost Covance si přeje zadat Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu provedení Studie.

Jelikož, Zdravotnické zařízení a Zkoušející se chtějí podílet na provádění Studie;
se proto nyní Smluvní strany dohodly takto:

1. PROVEDENÍ STUDIE

(a) Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející zajistí, aby všechny osoby účastníci se Studie, které jsou zaměstnanci, nezávislymi dodavateli nebo zástupci Zdravotnického zařízení a/nebo Zkoušejícího, zejména pracovníci lékárny, laboratoře, radiologie, patologie či kardiologie a zdravotnický personál (dále jen “Výzkumný personál”) mají znalosti a zkušenosti k provedení Studie a provedou Studii přesně, rychle a účinně a profesionálním a kompetentním způsobem. Pokud je v této Smlouvě uveden odkaz na závazky, z nichž Zdravotnickému zařízení a/nebo Zkoušejícímu plynou povinnosti vzhledem ke službám, které může poskytovat Výzkumný personál, takový odkaz je i odkazem na Výzkumný personál.

(b) Udělením svého souhlasu s podmínkami této Smlouvy a provedením služby pro společnost Covance Zdravotnické zařízení i Zkoušející samostatně prohlašují a zaručují, že neporušují podmínky jakékoli smlouvy na služby nebo pracovní smlouvy s žádnou jinou fyzickou či právnickou osobou či jiným subjektem.

(c) V případě rozporu mezi podmínkami této Smlouvy a Protokolu se vědecké a lékařské otázky, jakož i otázky týkající se souhlasu subjektu, a veškeré další otázky, které přímo souvisejí s prováděním Studie a vedením souvisejících záznamů (např. formuláře zpráv), se budou řídit podmínkami Protokolu, přičemž ustanoveními hlavního textu této Smlouvy se budou řídit všechny další otázky.

(d) Zdravotnické zařízení se zavazuje provést formální skríning subjektu a randomizaci pro Studii až poté, co společnost Covance písemně (což může být i prostřednictvím e-mailu) Zdravotnickému zařízení potvrdí, že byly vypracovány všechny důležité dokumenty, jak je definuje směrnice ICH/GCP nebo její ekvivalent, nebo že bylo získáno povolení od příslušné Etické komise, regulačního a/nebo jiného příslušného orgánu.

2. PLATNÉ ZÁKONY

Zdravotnické zařízení a Zkoušející provedou Studii v souladu s Protokolem, touto Smlouvou, písemnými pokyny Zadavatele nebo společnosti Covance (dále jen “**Pokyny**”), příslušnými profesními normami lékařské

applicable international, federal, state and local laws, guidelines, rules and regulations, applicable privacy laws, rules and regulations and ICH-GCP Guidelines (CPMP/ICH/135/95), whether or not enacted by the local country laws where Institution/Investigator is located.

3. OBLIGATIONS

(a) Anti-Bribery & Anti-Corruption

Investigator and Institution shall not directly or indirectly pay or promise to pay, or authorize the payment of any money, or give, promise to give or authorize the giving of anything of value to any person or entity, whether governmental, quasi-governmental or private, to obtain or retain business or secure improper advantage for Covance or for Sponsor. Investigator and Institution shall not directly or indirectly receive or solicit any money or anything of value from any person or entity, whether governmental, quasi-governmental or private, in order to secure an improper advantage to such person or entity. Investigator and Institution will not take any action which could render Covance or Sponsor liable under any other applicable laws for the prevention of fraud, corruption, racketeering, money laundering and/or terrorism.

(b) Investigator Obligations

Investigator agrees to devote his/her best efforts to accurately and efficiently perform the work required under this Agreement, which efforts shall include by are not limited to the following:

- (i) exercise of independent medical judgment as to the compatibility of each Study patient with the Protocol requirements;
- (ii) notification of Covance and Sponsor, if required of any deviations from or failure to comply with the Protocol;
- (iii) promptly replying to any questions from Covance or Sponsor regarding any matter related to the Study;
- (iv) promptly notifying Covance of any significant changes that occur at any time during the Study which may affect Investigator or Institution's ability to conduct the Study, including but not limited to, changes in personnel involved in the Study.

In addition to the duties as Investigator, Investigator shall act as national coordinator and will be the main contact for Sponsor who can discuss the study progress with him and will be also a contact for other investigators in the country. ("National Coordinator Services").

When fulfilling the duties as national coordinator,

praxe, všemi příslušnými mezinárodními, federálními, státními a místními zákony, směrnicemi, pravidly a předpisy, platnými právními předpisy na ochranu soukromí, pravidly a předpisy a směrnicemi ICH-GCP (CPMP/ICH/135/95), bez ohledu na to, zda jsou součástí právního řádu státu, kde se Zdravotnické zařízení či Zkoušející nachází.

3. POVINNOSTI

(a) PROTI UPLÁCENÍ & PROTI KORUPCI

Zkoušející a Zdravotnické zařízení nesmí přímo ani nepřímo zaplatit, slíbit nebo autorizovat zaplacení peněz, ani poskytnout, slíbit či autorizovat poskytnutí čehokoli hodnotného jakékoliv osobě nebo subjektu, ať už se jedná o osobu či subjekt vládní, kvazi-vládní nebo soukromý, s cílem získat nebo zachovat obchodní vztah či zajistit jinou neoprávněnou výhodu pro společnost Covance nebo pro Zadavatele. Zkoušející a Zdravotnické zařízení nejsou oprávněné přímo či nepřímo přijímat ani vyžadovat peníze ani jakoukoli cennou věc od jakékoli osoby či subjektu, ať už se jedná o osobu či subjekt vládní, kvazi-vládní nebo soukromý, s cílem získat od této osoby či subjektu neoprávněnou výhodu. Zkoušející a Zdravotnické zařízení nepodniknou žádné kroky, které by mohly společnost Covance nebo Zadavatele činit odpovědným podle jiných platných právních předpisů o boji proti podvodům, korupci, vydírání, praní špinavých peněz a/nebo terorismu.

(b) Povinnosti Zkoušejícího

Zkoušející se zavazuje vynaložit maximální úsilí k přesnému a efektivnímu provádění prací požadovaných podle této Smlouvy, přičemž se zejména zavazuje:

- (i) provést nezávislé lékařské posouzení, zda jednotlivé Subjekty hodnocení splňují požadavky Protokolu;
- (ii) informovat společnost Covance a Zadavatele o jakýchkoliv případných odchylkách od Protokolu nebo jeho nedodržování;
- (iii) neprodleně odpovídat na všechny dotazy společnosti Covance nebo Zadavatele na jakékoli záležitosti týkající se Studie;
- (iv) neprodleně společnost Covance informovat o jakýchkoli významných změnách, které se vyskytnou kdykoli v průběhu Studie a které mohou mít vliv na schopnost Zkoušejícího nebo Zdravotnického zařízení provést Studii, zejména o změnách pracovníků účastnících se Studie.

Kromě svých povinností Zkoušejícího je Zkoušející povinen působit jako národní koordinátor, přičemž bude působit jako hlavní kontakt pro zadavatele, který může s národním koordinátorem diskutovat průběh studie, a dále působit jako kontakt pro ostatní zkoušející v ČR (dále jen "služby národního koordinátora").

Při plnění povinností národního koordinátora působí

Investigator is acting as an independent contractual party, i.e. neither as an employee nor as an agent of Covance or Sponsor. By this present Agreement neither a joint venture, nor a partnership or any commercial organization is created. Investigator is not entitled to bind Covance or Sponsor on a contractual basis or in any other way.

The payment for the performance of National Coordinator Services is set out in Exhibit B.

(c) **Institution Obligations**

- (i) Institution agrees that its Research Staff will devote their best efforts to accurately and efficiently perform the work required under this Agreement, which efforts shall include but are not limited to items (i) through (iv) listed in section 3(b) above.
- (ii) Institution guarantees that the appropriate facilities (including any equipment, but excluding those to be provided by Covance on behalf of Sponsor to Institution) necessary and adequate for conducting the Study are available at Institution.

4. SCHEDULE AND NUMBER OF STUDY PATIENTS

Institution and Investigator shall use its/his/her best efforts to recruit and enroll patients for the Study according to the inclusion and exclusion criteria and time schedule specified by the Protocol. Institution and Investigator shall stop enrollment in accordance with prior written Instructions.

5. PERSONAL DATA OF INVESTIGATOR AND RESEARCH STAFF

(a) Investigator consents to the collection, processing, storage and transfer of Investigator's personal data and details relating to his/her professional activities (collectively "Personal Information") for the purposes of management and control of clinical trials, evaluation, audit, supervision, legal, regulatory, administrative, compliance and storing in an Investigator Database for current and selection of future clinical trials. Investigator consents to the transfer of such Personal Information for the aforementioned purposes, to other states/countries which do not maintain as stringent data protection standards as contemplated herein.

(b) Covance may make available such Personal Information to affiliated companies of Sponsor and/or Covance, legal and regulatory agencies and authorities.

(c) Investigator warrants that it has obtained the necessary consents of the Research Staff, in accordance

Zkoušející jako nezávislá Smluvní strana, tj. ani jako zaměstnanec, ani jako zástupce společnosti Covance nebo Zadavatele. Touto smlouvou se nevytváří ani společný podnik, obchodní společnost ani obchodní organizace. Zkoušející není oprávněn společností Covance ani Zadavatele smluvně ani jiným způsobem zavazovat.

Výše platby za plnění služeb národního koordinátora je uvedena v Příloze B.

(c) **Povinnosti Zdravotnického zařízení**

- (i) Zdravotnické zařízení se zavazuje, že jeho Výzkumný personál vynaloží maximální úsilí s cílem přesně a efektivně provádět práce požadované podle této Smlouvy, přičemž se zejména jedná o položky (i) až (iv) uvedené v bodě 3 písm. b) výše.
- (ii) Zdravotnické zařízení zaručuje, že u sebe zajistí příslušné prostory (včetně případného zařízení, kromě toho, které má jménem Zadavatele Zdravotnickému zařízení poskytnout společnost Covance), které jsou nezbytné a přiměřené pro provedení této Studie.

4. HARMONOGRAM A POČET SUBJEKTŮ HODNOCENÍ

Zdravotnické zařízení a Zkoušející musí vyvinout maximální úsilí s cílem zajistit nábor subjektů Hodnocení v souladu s kritérii pro zařazení a vyřazení a časovým harmonogramem stanoveným tímto Protokolem. Zdravotnické zařízení a Zkoušející musí nábor zastavit v souladu s předchozími písemnými pokyny.

5. OSOBNÍ ÚDAJE ZKOUŠEJÍCÍHO A VÝZKUMNÉHO PERSONÁLU

(a) Zkoušející souhlasí se shromažďováním, zpracováváním, uchováváním a předáváním osobních údajů Zkoušejícího a podrobností týkajících se jeho odborné činnosti (souhrnně dále jen "osobní informace") pro účely správy a řízení klinických hodnocení, vyhodnocování, auditu, dohledu, právních, regulačních a administrativních záležitostí, dodržování pravidel a uchovávání v databázi Zkoušejícího pro aktuální i vybrané budoucí klinické studie. Zkoušející souhlasí s přenosem těchto osobních údajů pro výše uvedené účely do jiných států či zemí, které nedodržují tak přísná pravidla pro ochranu údajů, jak se předpokládá v této Smlouvě.

(b) Společnost Covance může zpřístupnit osobní údaje svým přidruženým společnostem a/nebo přidruženým společnostem Zadavatele a právním a regulačním agenturám a úřadům.

(c) Zkoušející zaručuje, že v souladu s platnými zákony na ochranu osobních údajů získal potřebné

with applicable data protection laws for the collection, processing, storage and transfer of their Personal Information for the above mentioned purposes.

6. CONFIDENTIALITY

(a) Institution and Investigator shall not, and Institution shall ensure that Research Staff shall not disclose to any third party or use for any purposes other than for the performance of the Study any data, records or other information (hereinafter, collectively "**Information**") disclosed to Institution and Investigator by Covance, Sponsor, Sponsor's independent contractors or generated as a result of this Study without the prior written consent of Sponsor. Such Information shall remain the confidential and proprietary property of Sponsor and shall be disclosed only to Research Staff bound by obligations of confidentiality consistent with this Agreement who have a "need to know" for the performance of the Study. The obligation of nondisclosure shall not apply to the following Information:

- (i) Information that is or becomes publicly available through no fault of Institution, Investigator or Research Staff;
- (ii) Information that is disclosed to Institution, Investigator, and/or Research Staff by a third party legally entitled to disclose such information in a non-confidential fashion;
- (iii) Information that is already known to Institution, Investigator, and/or Research Staff as shown by its prior written records;
- (iv) Information required to be disclosed to a government authority or by order of a court of competent jurisdiction, provided that to the extent permissible by law (i) such disclosure is patient to all applicable governmental or judicial protection available for like material and Institution and Investigator cooperates with Sponsor in seeking such protection as reasonably requested thereby; (ii) reasonable advance notice is given to Sponsor; and (iii) Institution, Investigator, and/or Research Staff shall take reasonable steps to limit the scope of such disclosure.

7. STUDY DRUG AND EQUIPMENT

(a) Institution and Investigator will be provided with sufficient amounts of the Study Drug solely for the purposes of the conduct of the Study, free of charge. Available information on the Study Drug, which Sponsor considers necessary or useful for conducting the Study, will also be provided.

souhlasí výzkumného personálu pro sběr, zpracování, ukládání a přenos jejich osobních údajů pro výše uvedené účely.

6. ZACHOVÁNÍ DŮVĚRNOSTI

(a) Zdravotnické zařízení a Zkoušející nejsou bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele oprávněni žádné třetí straně sdělovat a ani pro jiné účely používat jakékoli údaje, záznamy ani jiné informace (společně dále jen "**informace**"), které sdělí společnost Covance, Zadavatel, nezávislý dodavatel Zadavatele Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu, nebo které vzniknou na základě této Studie, přičemž Zdravotnické zařízení zajistí, aby tak nečinil ani Výzkumný personál. Takové informace musí zůstat důvěrným a chráněným majetkem Zadavatele a budou sděleny pouze Výzkumnému personálu, který je vázán povinností mlčenlivosti v souladu s touto Smlouvou a který má oprávněnou potřebu těchto informací pro účely provádění Studie. Povinnost zachovávat mlčenlivost se nevztahuje na tyto informace:

- (i) Informace, které jsou nebo se stanou veřejně dostupnými bez zavinění Zdravotnického zařízení, Zkoušejícího nebo Výzkumného personálu;
- (ii) Informace, které Zdravotnickému zařízení, Zkoušejícímu a/nebo Výzkumným pracovníkům sdělí třetí strany oprávněně sdělit takové informace způsobem, který zachování mlčenlivosti poruší;
- (iii) Informace, které jsou již Zdravotnickému zařízení, Zkoušejícímu a/nebo Výzkumnému personálu známy, jak dokazují předchozí písemné záznamy;
- (iv) Informace, které musí být sděleny orgánu státní správy nebo na základě příkazu příslušného soudu za předpokladu, že v zákonem povoleném rozsahu (i) se na takové zveřejnění vztahuje veškerá veřejná nebo soudní ochrana dostupná pro podobný materiál a Zdravotnické zařízení a Zkoušející spolupracují se Zadavatelem v jeho úsilí dosáhnout takové ochrany, jakou může rozumně požadovat; (ii) je Zadavatel s přiměřeným předstihem upozorněn; a (iii) Zdravotnické zařízení, Zkoušející a/nebo Výzkumný personál učiní přiměřené kroky k omezení rozsahu takového sdělení.

7. STUDIJNÍ LÉK A VYBAVENÍ

(a) Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu bude bezplatně poskytnuto dostatečné množství Studijního léku, a to výhradně pro účely provádění Studie. Rovněž budou poskytnuty dostupné informace o Studijním léku, které Zadavatel považuje za nutné nebo užitečné pro provádění Studie.

(b) Institution agrees to limit access to the Study Drug to only Research Staff who, under Investigator's direct control, will be engaged in using the Study Drug as contemplated by the Protocol

(c) Investigator will ensure that a record of receipt and dispensing of the Study Drug is maintained by an unblinded Pharmacist/Research Staff and all effort will be made to avoid unblinding of any blinded Research staff.

(d) Upon completion of the Study or early termination thereof, all unused Study Drug, , devices, Covance or Sponsor provided equipment, and related Study materials furnished to Institution and Investigator by or on behalf of Sponsor or Covance shall be returned or destroyed in accordance with the Protocol and as directed by Covance at no cost to Institution or Investigator.

(e) Institution and Investigator acknowledge that the Study Drug is experimental in nature, and therefore shall exercise prudence and reasonable care in, and comply with any Instructions regarding, the use, handling, secure storage, transportation, disposition and containment of the Study Drug, including any derivatives thereof.

(f) The Institution and Investigator hereby undertakes:

- (i) that they will use the Institution pharmacy (hereinafter the "Pharmacy"), for receipt storage and distribution of the Study Drug
- (ii) that the Study Drug shall be handled in accordance to good pharmacy, storage and distribution practice according to Act No. 378/2007 Sb., Collection of Laws, on therapeutic agents amended by Regulation No. 226/2008 Sb., Collection of Laws, on good clinical practice and the detailed conditions of the clinical assessment of therapeutic agents and in accordance to Regulation No. 229/2008 Sb., Collection of Laws, on the manufacture and distribution of therapeutic agents including current exceptions.

(g) Institution will be provided by third party providers with the equipment specified in a separate Equipment Loan Agreement. Equipment loan conditions are set in a separate Equipment Loan Agreement.

(b) Zdravotnické zařízení se zavazuje, že omezí přístup ke Studijního léku pouze na Výzkumný personál, který bude pod přímou kontrolou Zkoušejícího používat Studijní lék způsobem dle Protokolu

(c) Zkoušející bude dbát na to, aby nezaslepený Lékárník/Výzkumný personál vedl záznamy o příjmu a výdeji Studijního léku a aby byla vynaložena maximální snaha zabránit odslepení zaslepeného Výzkumného personálu.

(d) Po dokončení Studie nebo jejím předčasném ukončení se veškerý nepoužitý Studijní Lék, zařízení, vybavení poskytnuté společností Covance nebo Zadavatelem a související materiály pro hodnocení poskytnuté Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu Zadavatelem nebo společností Covance či jejich jménem musí vrátit *nebo* zničit v souladu s Protokolem a podle pokynů společnosti Covance, přičemž náklady na vrácení či zničení neponese ani Zdravotnické zařízení ani Zkoušející.

(e) Zdravotnické zařízení a Zkoušející berou na vědomí, že Studijní Lék je experimentální povahy, a proto musí při používání, manipulaci, bezpečném skladování, přepravě, nakládání a uchovávání Studijního Léku, včetně všech jeho derivátů, jednat obezřetně a s přiměřenou péčí a v souladu s případnými pokyny.

(f) Zdravotnické zařízení a Zkoušející se tímto zavazují:

- (i) že budou využívat lékárnu zdravotnického zařízení (dále jen "Lékárna"), pro skladování na příjmu a distribuci Studijního Léku
- (ii) že se Studijním Lékem bude nakládáno v souladu se správnou lékárenskou, skladovací a distribuční praxí podle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, a v souladu s vyhláškou č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, včetně stávajících výjimek.

(g) Zdravotnickému zařízení bude poskytnuto prostřednictvím externích dodavatelů vybavení, které je specifikováno v samostatné smlouvě o výpůjčce. Podmínky výpůjčky vybavení, jsou stanoveny v samostatné smlouvě o výpůjčce.

(h) [REDACTED]

8. REPORTING STUDY DRUG SAFETY

Study Drug safety reporting shall be conducted strictly as per Protocol and ICH-GCP

9. DEREGISTRATION

(a) Institution, on behalf of itself and its Research Staff, and Investigator each represent and warrant that neither it/he/she, nor any other person retained by it/he/she to perform the Study pursuant to this Agreement (i) has previously been "struck-off", debarred, deregistered or otherwise had it/his/her right to conduct clinical studies revoked by any national, foreign or international authority/organization, (ii) is aware of the initiation of any proceedings involving his/her disqualification, deregistration or debarment, or (iii) has been charged with crimes resulting in the revoking of such right. Institution, on behalf of itself and its Research Staff, and Investigator shall inform Covance without delay should any revocation, deregistration or debarment be announced during the Study.

10. AUDIT, MONITORING AND INSPECTION

(a) Institution and Investigator shall cooperate with Covance, Sponsor, and any governmental or regulatory authorities in their efforts to monitor, audit, or inspect the progress of the Study at Institution. Authorized representatives of Covance and Sponsor shall have the right, upon reasonable advance notice, and during regular business hours, to:

- (i) examine and inspect Institution and Investigator's facilities used for the performance of the Study;
- (ii) inspect and copy all data and work products related to the Study; and examine source documents and other medical records of Study patients reasonably necessary to monitor the Study.

(b) In the event Institution or Investigator receives notice that Institution or Investigator shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall notify Covance immediately. In the event the Party does not receive prior notice of said investigation or audit, the Party shall notify Covance as soon as practicable after receiving

8. HLÁŠENÍ BEZPEČNOSTI STUDIJNÍHO LÉKU

Hlášení bezpečnosti studijního léku musí být provedeno výhradně podle Protokolu a směrnice ICH-GCP.

9. ZRUŠENÍ REGISTRACE

(a) Zdravotnické zařízení svým jménem a jménem svého Výzkumného personálu a Zkoušející samostatně prohlašují a zaručují, že on sám ani žádná jiná osoba, které zadal provádění Studie podle této Smlouvy, (i) nebyla v minulosti "vyškrtnuta", vyloučena, odregistrována ani jí jakýkoli národní, zahraniční nebo mezinárodní orgán či organizace neodňala právo provádět klinické studie, (ii) si není vědoma zahájení jakéhokoli řízení souvisejícího s jejím vyloučením, zrušením registrace nebo vyloučením, nebo (iii) nebyla obviněna z trestných činů s důsledkem odejmutí takového práva. Zdravotnické zařízení svým jménem a jménem svého Výzkumného personálu a Zkoušející jsou povinni společnost Covance bez odkladu informovat, pokud během provádění Studie dojde k odejmutí, zrušení registrace nebo vyloučení.

10. AUDIT, MONITOROVÁNÍ A INSPEKCE

(a) Zdravotnické zařízení a Zkoušející musí spolupracovat se společností Covance, Zadavatelem a příslušnými vládními a regulačními orgány v jejich úsilí o sledování, audit nebo kontrolu průběhu Studie ve Zdravotnickém zařízení. Pověření zástupci společnosti Covance a Zadavatele mají na základě upozornění učiněného s přiměřeným předstihem a v běžné pracovní době tato práva:

- (i) zkoumat a kontrolovat prostory Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího využívané pro provádění Studie;
- (ii) kontrolovat a kopírovat veškerá data a výsledky práce spojené se Studií; a
- (iii) zkoumat zdrojové dokumenty a jiné lékařské záznamy o Subjektech hodnocení, které jsou přiměřeně nezbytné ke sledování Studie.

(b) V případě, že Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející obdrží oznámení, že mají být předmětem vyšetřování nebo auditu ze strany jakéhokoliv státního nebo regulačního orgánu, musí subjekt, kterému je toto oznámení doručeno, neprodleně informovat společnost Covance. V případě, že subjekt neobdrží předchozí

knowledge of said investigation or audit. Institution or Investigator will provide Covance and Sponsor copies of all Study specific materials, external correspondence, statements, forms and records that Institution or Investigator receives, obtains or generates pursuant to any such investigation, including providing Covance and Sponsor a reasonable opportunity to comment in advance on any correspondence generated by Institution or Investigator to the appropriate authority.

(c) Institution and/or Investigator shall promptly correct all errors identified by Sponsor, Covance or their representatives during any audit, as well as any items that are identified as being non-compliant with the Protocol, ICH-GCP Guidelines or with Investigator's obligations under this Agreement.

11. PUBLICATION

(a) All data or results arising out of the performance of this Study shall be considered Information as defined above and shall not be used for the commercial benefit of Institution or Investigator.

(b) Any and all data resulting from the Study will not be presented or published in any form or media by the Institution, Investigator or Research Staff without the prior written consent of Sponsor which consent may be as directed within the Protocol.

12. DATA AND REPORTS

Institution and/or Investigator shall submit all data, reports, queries, and other requested information in a timely manner. Institution and/or Investigator shall maintain Study reports as required by the Protocol and Instructions. Institution and Investigator agree to provide Covance with the data called for in the Protocol via the appropriate electronic data capture system in accordance with the schedule communicated by Covance and in compliance with the Electronic Access Terms and Conditions attached hereto as Exhibit A and incorporated by reference into this Agreement.

13. INTELLECTUAL PROPERTY

(a) Any inventions or discoveries (whether patentable or not), innovations, suggestions, ideas, work product, results and reports made or developed by Institution, Investigator and/or Research Staff during the course of this Study shall be promptly disclosed to Sponsor and shall become, be and remain the exclusive property of Sponsor. Institution and Investigator hereby assign and shall ensure all Research Staff assign all right, title, and interest in and to such inventions or discoveries (whether patentable or not), innovations, suggestions, ideas, work product and reports, and all intellectual property rights with respect

oznámení o zmíněném vyšetřování nebo auditu, je o tom povinen co nejdříve poté, co se dozví o vyšetřování nebo auditu, informovat společnost Covance. Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející poskytnou společnosti Covance a Zadavateli kopie všech specifických materiálů o Studii, externí korespondenci, příkazy, formuláře a záznamy, které Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející získá či vytvoří na základě takového vyšetřování, a poskytne také společnosti Covance a Zadavateli přiměřenou možnost se předem vyjádřit k veškeré korespondenci, kterou Zdravotní zařízení nebo Zkoušející pro daný orgán vytvoří.

(c) Zdravotní zařízení a/nebo Zkoušející bezodkladně opraví všechny chyby zjištěné Zadavatelem, společností Covance nebo jejich zástupci v průběhu jakéhokoli auditu, jakož i veškeré položky označené za neodpovídající Protokolu, směrnici ICH-GCP nebo povinností Zkoušejícího podle této Smlouvy.

11. ZVEŘEJNĚNÍ

(a) Všechny údaje a výsledky vyplývající z plnění této Studie se považují za informace dle výše uvedené definice, a nesmí být použity pro komerční prospěch Zdravotnického zařízení nebo Zkoušejícího.

(b) Veškeré údaje vyplývající ze Studie nebude Zdravotnické zařízení, Zkoušející ani Výzkumný personál nijak uvádět ani publikovat v žádném médiu bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele, kterýžto souhlas lze udělit podle pokynů v Protokolu.

12. ÚDAJE A ZPRÁVY

Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející předloží veškeré údaje, zprávy, dotazy a další požadované informace včas. Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející jsou povinni vést hodnotící zprávy, jak vyžaduje Protokol a Pokyny. Zdravotnické zařízení a Zkoušející se zavazují poskytnout společnosti Covance data požadovaná v Protokolu prostřednictvím příslušného elektronického systému sběru dat v souladu s harmonogramem sděleným společností Covance a v souladu s Podmínkami pro elektronický přístup, které tvoří Přílohu A k této Smlouvě, které jsou zahrnuty odkazem do této Smlouvy.

13. DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ

(a) Veškeré vynálezy a objevy (bez ohledu na to, zda jsou způsobilé k patentování, či nikoli), inovace, návrhy, nápady, výsledky práce, výsledky a zprávy, které Zdravotnické zařízení, Zkoušející a/nebo Výzkumný personál vytvoří nebo vyvinou v průběhu této Studie musí být neprodleně sděleny Zadavateli a stanou se a nadále zůstanou jeho výhradním majetkem. Zdravotnické zařízení a Zkoušející tímto zaručují Zadavateli, že bude vlastníkem veškerých práv, vlastnických práv a podílů k těmto vynálezům nebo objevům (bez ohledu na to, zda jsou způsobilé k patentování, či nikoli), inovacím, návrhům,

thereto, to Sponsor, free and clear of all liens, claims, and encumbrances. All such property is intended to be the result of "work for hire" for the benefit of Sponsor. Upon Sponsor's request, and at Sponsor's sole cost and expense, Institution and Investigator shall take (and will cause Research Staff to take) such actions as Sponsor deems necessary or appropriate to perfect Sponsor's exclusive ownership of such property and obtain patent or other proprietary protection in Sponsor's name with respect to any of the foregoing.

(b) Neither Covance nor Sponsor shall transfer to Institution or Investigator (or Research Staff) by operation of this Agreement or by any other means any patent right, copyright or other proprietary or property right of Sponsor.

(c) Study Drug is and shall remain the sole property of Sponsor. The transfer of physical possession of the Study Drug hereunder, and/or the possession or use of the Study Drug by Institution and Investigator, shall neither constitute nor be construed as a sale, lease, or offer to sell or lease the Study Drug or other transfer of title in or to the Study Drug.

14. INDEMNITY, LIABILITY AND INSURANCE

[REDACTED]

[REDACTED]

(c) Sponsor concluded liability insurance covering the Investigator and the Sponsor, according to the section 52 art. 3 (f) of Act 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, prior to the commencement of the Study, which shall cover

nápadům, výsledkům práce, výsledkům a zprávám, a veškerým právům duševního vlastnictví k nim, a zajistí, aby totéž Zadavatel zaručil i veškerý Výzkumný personál, přičemž tyto musí být prosty všech zástavních práv, nároků a věcných břemen. Výše uvedené statky budou vytvořeny jako tzv. "work for hire" (dílo na objednávku) ve prospěch Zadavatele. Na žádost Zadavatele a na jeho výhradní náklady a výdaje přijmou Zdravotnické zařízení a Zkoušející taková opatření, která Zadavatel považuje za nezbytná nebo vhodná k upevnění výlučného vlastnictví tohoto majetku a získání patentu nebo jiné proprietární ochrany jménem Zadavatele s ohledem na kterýkoli z výše uvedených statků, přičemž zajistí přijetí těchto opatření i ze strany Výzkumného personálu.

(b) Ani společnost Covance ani Zadavatel na Zdravotnické zařízení ani Zkoušejícího (nebo Výzkumný personál) na základě této Smlouvy ani jinak nepředvedou žádná patentová, autorská ani jiná vlastnická práva Zadavatele.

(c) Studijní lék je a zůstává ve výhradním vlastnictví Zadavatele. Převod fyzické držby Studijního léku podle této Smlouvy, a/nebo jeho držba či použití ze strany Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího nesmějí představovat ani se považovat za prodej, pronájem nebo nabídky k prodeji či pronájmu Studijního léku, ani za převod vlastnického práva k němu.

14. NÁHRADA ŠKODY, ODPOVĚDNOST A POJIŠTĚNÍ

[REDACTED]

[REDACTED]

(c) Zadavatel zajistil, že před zahájením Studie bude pro něho jako Zadavatele a Hlavního zkoušejícího uzavřeno pojištění odpovědnosti za škodu ve smyslu § 52 odst. 3 písm. f) zákona o léčivech, jehož prostřednictvím bude zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektů hodnocení nebo v případě škody vzniklé

also the damages in the event of the death of the study subject or in the event of an injury to the health of the study subject arising due to the conduct of the study. Proof of such insurance is attached hereto as an Exhibit.

(d) Institution, Investigator and all Research Staff have such current licenses and permits as may be required to perform clinical studies.

(e) Investigator shall maintain in full force and effect throughout the performance of the Study professional and general liability insurance in amounts appropriate to cover his/her liability for any damage which may be caused as a result of fault or negligence of Investigator or Research Staff in the performance of the Study. Proof of such insurance shall be provided to Covance or Sponsor upon request.

(f) Institution shall maintain in full force and effect throughout the performance of the Study general liability insurance in amounts appropriate to cover its liability for any damage which may be caused as a result of fault or negligence of Institution or Research Staff in the performance of the Study. Proof of such insurance shall be provided to Covance or Sponsor upon request.

For the avoidance of doubt, it is understood that Investigator and Institution Insurance contract is not a Study (Clinical Trial) insurance contract.

15. PAYMENTS

(a) All payments will be made payable to the following payees ("Payee(s)") in accordance with the fee split delineated in Exhibit B:

| Payee Name | Payee Address | Payee Tax ID |
|-----------------------|------------------------------------|--------------|
| Thomayerova nemocnice | Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 | CZ00064190 |

The estimated total payment for performance of the services for the estimated number of patients who complete all of the visits in accordance with the Protocol is 1 253 539 CZK.

(b) The approved payments for the Study and related services to be conducted by Institution and Investigator are provided for in the budget attached hereto as Exhibit B and incorporated by reference herein ("Exhibit B").

na zdraví subjektů hodnocení v důsledku provádění Studie. Důkaz o uzavření takového pojištění je k přílohou smlouvy.

(d) Zdravotnické zařízení, Zkoušející a veškerý Výzkumný personál jsou držiteli platných licencí a povolení, které jsou vyžadovány k provádění klinických studií.

(e) Zkoušející je po celou dobu provádění Studie povinen udržovat v plné platnosti a účinnosti odborné a všeobecné pojištění odpovědnosti za škodu s limity plnění, které dostačují k pokrytí jeho odpovědnosti za škody, které mohou být způsobeny v důsledku zavinění nebo nedbalosti Zkoušejícího nebo Výzkumného personálu při provádění této Studie. Doklad o tomto pojištění poskytne společnosti Covance či Zadavateli na vyžádání.

(f) Zdravotnické zařízení musí mít po celou dobu provádění Studie v plné platnosti a účinnosti pojištění profesní odpovědnosti za škodu a pojištění obecné odpovědnosti za škodu v příslušné částce k pokrytí jakýchkoli škod, které mohou být způsobeny v důsledku zavinění nebo nedbalosti ze strany Zdravotnického zařízení, Zkoušejícího nebo Výzkumného Personálu při provádění Studie. Důkaz o uzavření takového pojištění bude poskytnut společnosti Covance nebo Zadavateli na vyžádání.

Pro vyloučení všech pochybností se rozumí, že pojistná smlouva Zkoušejícího a Zdravotnického zařízení není pojistnou smlouvou pro studii (klinické hodnocení).

15. PLATBY

(a) Všechny platby budou vypláceny těmto příjemcům (dále jen "Příjemce platby" či "Příjemci platby") v souladu s rozdělením poplatků definovaným v Příloze B:

| Jméno Příjemce platby | Adresa Příjemce platby | DIČ Příjemce platby |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------|
| Thomayerova nemocnice | Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 | CZ00064190 |

Předpokládaná celková výše odměny za provedení služeb za předpokládaný počet pacientů, kteří absolvují všechny návštěvy dle Protokolu činí 1 253 539 Kč.

(b) Schválené platby za Studii a související služby, které mají Zdravotnické zařízení a Zkoušející provádět, jsou uvedeny v rozpočtu přiloženém k této Smlouvě jako Příloha B a začleněny zde odkazem (dále jen "Příloha B").

(c) Payments are dependent upon the performance of procedures in full compliance with the Protocol and this Agreement, as well as the timely and satisfactory submission of complete and correct data on the CRFs. The Payee(s) will not be compensated for any Study patients who were enrolled without a properly executed ICF, who do not meet the inclusion/exclusion criteria, or that are deemed violations of or deviations from the Protocol or this Agreement. Payments are dependent upon the reports and other information required by this Agreement and the Protocol being submitted to Covance in a timely and satisfactory manner. Payment for partially completed cases, i.e., early withdrawals, shall be made on a pro-rata basis for Services performed according to Exhibit B. Notwithstanding the foregoing, if this Agreement is terminated by Covance or Sponsor due to Institution or Investigator's failure to enroll a Study patient, all advance payments (unless non-refundable as agreed in this Agreement) shall be promptly returned to Covance.

(d) Payee shall be responsible for compensating all persons or entities involved in the conduct of the Study.

(e) Except as expressly provided for in this Agreement and its exhibits and attachments, no payments will be made to Institution, Investigator or any other person or entity in connection with the Study. Payment for any costs outside of this Agreement and its exhibits and attachments must be approved in advance in writing by Covance.

(f) If a dispute arises between the Parties in respect of any part of an invoice, Covance shall notify Payee promptly of the particulars of the dispute, and Covance may withhold payment of the disputed part of the invoice provided that Covance and Payee endeavor promptly and in good faith to resolve the dispute. The Parties shall continue to perform their obligations under this Agreement in good faith during the resolution of such dispute, as if such dispute had not arisen.

(g) Institution and/or Investigator shall not bill any third party for any Study Drug or other items or services furnished by Sponsor through Covance in connection with the Study, or any services provided to patients in connection with the Study for which payment is made as part of the Study, except as may be specifically authorized by the Exhibit B.

(c) Platby jsou podmíněny postupem v plném souladu s Protokolem a touto Smlouvou, jakož i včasným a uspokojivým předložením úplných a správných údajů z formulářů subjektů hodnocení (Case Report Form). Příjemce či příjemci plateb nezískají náhradu za subjekty hodnocení, které byly do Studie zařazeny bez řádně provedeného informovaného souhlasu, které nesplňují kritéria pro zařazení/vyloučení nebo jejichž zařazení lze považovat za porušení nebo odchylku od Protokolu nebo této Smlouvy. Platby jsou podmíněny předložením zpráv a dalších informací požadovaných podle této Smlouvy a Protokolu společnosti Covance, a to včas a uspokojivým způsobem. Platba za částečně provedené případy, tj. případy předčasného odstoupení, musí být provedena na poměrném základě za služby provedené podle Přílohy B. Pokud je tato Smlouva bez ohledu na výše uvedené ukončena ze strany společnosti Covance nebo Zadavatele v důsledku toho, že Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející nezařadili subjekt hodnocení, všechny zálohy (pokud nejsou dle této Smlouvy nevratné) musí být neprodleně vráceny společnosti Covance.

(d) Příjemce platby je povinen poskytnout náhradu všem osobám či subjektům, které se podílejí na provádění Studie.

(e) Zdravotnickému zařízení, Zkoušejícímu nebo jakékoli další osobě nebo entitě zapojené do studie nebudou učiněny žádné jiné platby. Náhrady za veškeré náklady vynaložené mimo rámec této Smlouvy a jejich příloh a doplňků musí být předem písemně schváleny společností Covance.

(f) V případě sporu mezi Smluvními stranami týkajícímu se jakékoli části faktury je společnost Covance povinna bezodkladně oznámit Příjemci platby podrobnosti sporu, a společnost Covance může zadržet platbu sporné části faktury za předpokladu, že se společnost Covance a Příjemce platby snaží rychle a v dobré víře spor vyřešit. Smluvní strany budou v době řešení takového sporu nadále v dobré víře plnit své povinnosti vymezené touto Smlouvou, a to tak, jako by ke sporu nedošlo.

(g) Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející nesmí vyúčtovat žádné třetí straně jakýkoli studijní lék ani jiné položky nebo služby poskytnuté Zadavatelem prostřednictvím společnosti Covance v souvislosti se Studií, ani jakékoli služby poskytnuté subjektům hodnocení v souvislosti se Studií, za něž je v rámci Studie stanovena platba, kromě případů výslovně povolených v Příloze B.

16. DOBA PLATNOSTI A UKONČENÍ

16. TERM AND TERMINATION

(a) The term of this Agreement shall begin on the Effective Date and shall continue until all services have been properly completed and all queries resolved, unless sooner terminated in accordance with this Agreement.

(b) Covance, with written authorization from Sponsor, reserves the right to terminate this Agreement;

(i) upon thirty (30) days written notice to Institution; or

(ii) upon immediate effect if Sponsor terminates its clinical research agreement with Covance for the conduct of the Study; or

(iii) if Investigator has failed to recruit or enroll a sufficient number of Study patients for participation in the Study to make it likely that the statistical requirements applicable to the Study will be met, as determined by Sponsor.

(c) Either Party may terminate this Agreement by written notice to the other Party, which will take effect immediately, if

(i) the other Party breaches any provisions of this Agreement, and such breach is not remedied within thirty (30) days of the breaching Party's receipt of a written notice requesting such a remedy;

(ii) either Party reasonably considers that risk to the Study patients associated with continuation of the Study becomes unacceptable for scientific or Study patients safety and welfare reasons;

(iii) any relevant certificate, authorization, approval or exemption for conducting the Study is revoked, suspended or expires without renewal; or

(iv) Investigator becomes unable to work for the Study and no replacement of him/her acceptable to Sponsor or Covance is available in accordance with the Replacement section hereunder.

(d) Immediately upon receipt of a notice of termination of this Agreement, Investigator shall, to the extent required by ICH-GCP, cease entering patients into the Study, shall cease conducting procedures to the extent medically permissible on Study patients already entered into the Study and shall refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.

(e) In the event of termination of this Agreement, the

(a) Smlouva vstoupí v platnost v Den platnosti a její platnost potrvá do řádného dokončení všech služeb a vyřešení všech dotazů, pokud není ukončena dříve v souladu s touto Smlouvou.

(b) Společnost Covance si na základě písemného povolení od Zadavatele vyhrazuje právo vypovědět tuto Smlouvu;

(i) na základě výpovědi s třicetidenní (30) výpovědní dobou doručené Zdravotnickému zařízení; nebo

(ii) s okamžitou účinností, jestliže Zadavatel ukončí smlouvy o provádění klinického hodnocení se společností Covance za účelem provádění Studie; nebo

(iii) pokud se Zkoušejícímu nepodaří nabrat nebo do Studie zařadit dostatečný počet subjektů hodnocení pro účast ve Studii tak, aby bylo pravděpodobné, že budou naplněny statistické požadavky vztahující se ke Studii určené Zadavatelem.

(c) Každá ze Smluvních stran může od této Smlouvy odstoupit písemným oznámením druhé Smluvní straně s okamžitou platností, pokud

(i) druhá Smluvní strana poruší jakékoli ustanovení této Smlouvy, a toto porušení není napraveno ve lhůtě třiceti (30) dnů ode dne doručení písemného oznámení o tomto porušení Smluvní straně, v němž se požaduje náprava;

(ii) kterákoli ze Smluvních stran se důvodně domnívá, že se riziko pro subjekty hodnocení v souvislosti s pokračováním Studie stane nepřijatelným pro vědeckou bezpečnost nebo bezpečnost subjektů hodnocení a z důvodů jejich dobrých životních podmínek;

(iii) dojde ke zrušení, pozastavení nebo vypršení bez obnovení jakéhokoli relevantního osvědčení, oprávnění, povolení nebo výjimky pro provádění Studie; nebo

(iv) Zkoušející není schopen pracovat v rámci Studie a k dispozici není žádný náhradník přijatelný pro Zadavatele nebo společnost Covance v souladu s ustanoveními o Náhradnících podle této Smlouvy.

(d) Ihned po obdržení oznámení o ukončení této Smlouvy je Zkoušející povinen v rozsahu požadovaném směrnicí ICH-GCP zastavit zápis subjektů hodnocení do Studie, přestat v lékařsky možném rozsahu provádět postupy na subjektech hodnocení, které již byly do Studie zapsány a je povinen zamezit vzniku dodatečných nákladů a výdajů v nejvyšší možné míře.

(e) V případě ukončení této Smlouvy se částka splatná podle této Smlouvy omezí na poměrné poplatky na základě skutečné práce řádně a včas provedené do data ukončení podle Protokolu, jak

sum payable under this Agreement shall be limited to prorated fees based on actual work properly and timely performed through the date of termination pursuant to the Protocol as determined in accordance with Exhibit B. Any funds not due Payee(s) but already paid to Payee shall be returned to Covance within thirty (30) days of the site close-out visit by Covance.

17. REPLACEMENT

(a) In the event that Investigator becomes either unwilling or unable to perform the duties required by this Agreement, Institution and Investigator will cooperate, in good faith and expeditiously, to find a replacement investigator with similar qualifications acceptable to Sponsor and Covance; however Investigator shall continue to be bound by the provisions herein relating to Confidentiality, Debarment, Financial Disclosure, Publication, Intellectual Property, Indemnity, Liability and Insurance notwithstanding his or her replacement hereunder.

(b) In the event a substitute acceptable to Sponsor and Institution is not found within a reasonable time period, this Agreement may be terminated in accordance with the Term and Termination section herein. Institution's and Investigator's cooperation in finding an acceptable replacement does not release them from their obligations to perform this Agreement up to and including the effective date of termination.

18. RECORD RETENTION

All Essential Documents as defined in ICH-GCP Guidelines will be retained in accordance with ICH-GCP and the Protocol.

Institution or Investigator must obtain written permission from Sponsor prior to the destruction of any Study document at any time. Investigator will contact Sponsor for authorization prior to the destruction of any essential Study documents or in the event of accidental loss or destruction of any essential Study documents. Investigator will also notify Covance should he/she relocate or move the Study related files to a location other than that specified in the submitted Study documentation.

19. ASSIGNMENT

This Agreement may not be assigned or transferred by Institution or Investigator without the prior written consent of Covance and Sponsor. Covance may assign or transfer this Agreement upon provable receipt of written notice to the contact address of Institution and Investigator. In the event Covance assigns or transfers this Agreement to a third party who will assume all obligations hereunder, Institution and Investigator shall release and forever

je stanoveno v souladu s Přílohou B. Veškeré prostředky, které nejsou Příjemci či Příjemcům plateb splatné, ale které jim již byly vyplaceny, musí být vráceny společnosti Covance do třiceti (30) dnů ode dne závěrečné návštěvy společnosti Covance na místě.

17. NÁHRADNÍCI

(a) Pokud Zkoušející buď nechce nebo nemůže plnit povinnosti podle této Smlouvy, Zdravotnické zařízení a Zkoušející budou v dobré víře a bez průtahů spolupracovat na nalezení náhradního Zkoušejícího s obdobnou kvalifikací přijatelného pro Zadavatele a společnost Covance; Zkoušející však bude i nadále vázán ustanoveními této Smlouvy týkajícími se důvěrnosti, vyloučení, poskytování finančních informací, zveřejňování, duševního vlastnictví, odškodnění, odpovědnosti a pojištění bez ohledu na své nahrazení podle této Smlouvy.

(b) V případě, že nedojde k nalezení náhradníka přijatelného pro Zadavatele a Zdravotnické zařízení v přiměřené lhůtě, může být tato Smlouva vypovězena v souladu s ustanoveními o době trvání a ukončení podle této Smlouvy. Spolupráce Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího při hledání přijatelného náhradníka je nezbavuje povinností plnit tuto Smlouvu až do (a včetně) účinného data ukončení.

18. UCHOVÁVÁNÍ ZÁZNAMŮ

Všechny Důležité Dokumenty, které jsou definovány ve směrnicích ICH-GCP, budou uchovávány v souladu se směrnicemi ICH-GCP a Protokolem.

Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející jsou kdykoli před zničením jakéhokoli dokumentu týkajícího se Studie povinni získat písemné povolení od Zadavatele. Zkoušející se obrátí na Zadavatele se žádostí o povolení před zničením veškerých Důležitých dokumentů týkajících se Studie nebo v případě jejich náhodné ztráty nebo zničení. Zkoušející bude rovněž informovat společnost Covance v případě přemístění nebo přesunu dokumentů týkajících se Studie na jiné místo než je uvedeno v předložené Studijní dokumentaci.

19. POSTOUPENÍ SMLOUVY

Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející nesmí tuto Smlouvu postoupit nebo převést bez předchozího písemného souhlasu společnosti Covance a Zadavatele. Společnost Covance může tuto Smlouvu postoupit nebo převést na třetí stranu po prokazatelném doručení této Informace na kontaktní adresu Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího. V případě, že společnost Covance postoupí nebo převede tuto Smlouvu na třetí stranu, ta převezme všechny povinnosti podle této Smlouvy, Zdravotnické zařízení

discharge Covance and its subsidiaries and affiliates from any and all liabilities and obligations of Covance arising under the Agreement from and after the effective date of such assignment.

20. INDEPENDENT CONTRACTOR

Each of the parties to this Agreement shall act as an independent contractor and not be interpreted, on any basis, as an appointee, employee, servant or representative of the other party. Accordingly, the employee(s) of one Party shall not be regarded as employee(s) of the other Party and none of the Parties shall conclude a contract or agreement with a third party the meaning of which obligates or binds the other contractual Party. For the avoidance of doubt Covance shall not be liable to Payee for any employer related taxes and Payee shall not be entitled to enroll in any employee benefits of Covance.

21. PUBLICITY

Publication. The Contracting Parties agree that if it is necessary to publish the Agreement according to *Act No. 340/2015 Coll. on special terms of effect of certain contracts, publication of such contracts and the Contract Register, as amended*, or pursuant to other legal regulations, they shall always inform each other in advance of the necessity of such publication and they shall proceed pursuant to this Agreement. Prior to publishing the Agreement, all provisions of the Agreement and its Annexes, designated by the Contracting Parties as business secret, as well as all data that should not be published pursuant to Act No. 340/2015 Coll., shall be removed from the Contract (blacked out). The publication shall be performed by the Institution. Prior to signing the Agreement, Covance shall also provide the Institution with a version of the Agreement adapted to publication.

BUSINESS SECRET AND PUBLICATION OF THE AGREEMENT

Designation of business secret. Covance stipulates that information regarding Remuneration, Payment Schedule, Investigator's Brochure, Clinical Trial Insurance contract and the Clinical Trial Protocol, are deemed significant by the Sponsor in the sense of the legal definition of a business secret (s. 504 of Act No. 89/2012 Coll., Civil Code) because general access to such information may have a significant impact on economic results and the market position of the Covance, Sponsor and members of the Sponsor's holding in other EU member countries. The Institution and the Investigator confirm that the information contained in the first sentence are significant to them in the

zproští a navždy zbaví společnost Covance a její přidružené společnosti veškerých závazků a povinností společnosti Covance plynoucí z této Smlouvy a po dni platnosti takového postoupení.

20. NEZÁVISLÁ SMLUVNÍ STRANA

(a) Všechny smluvní strany budou vykonávat funkci nezávislé smluvní strany a nebudou v žádném případě považovány za pověřené osoby, zaměstnance, pomocníky nebo zástupce dané strany. Zaměstnanci jedné Strany nebudou proto považováni za zaměstnance druhé Strany a žádná Strana neuzavře smlouvu nebo dohodu s třetí stranou, což by smluvně zavazovalo druhou smluvní Stranu. Pro vyloučení pochybností společnost Covance nenese vůči Příjemci platby odpovědnost za daně týkající se zaměstnavatelů a Příjemce platby není oprávněn k účasti na zaměstnaneckých výhodách společnosti Covance.

21. UVEŘEJNĚNÍ SMLOUVY

Zveřejnění. Smluvní strany se dohodly, že v případě nutnosti zveřejnění Smlouvy dle zákona č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv, v platném znění, či dle jiných právních předpisů, se budou vždy předem vzájemně informovat o nutnosti takového zveřejnění, a budou postupovat v souladu s touto Smlouvou. Před zveřejněním Smlouvy budou veškerá ustanovení a přílohy Smlouvy, označené Smluvními stranami jako obchodní tajemství a údaje, které se podle zákona č. 340/2015 Sb. nezveřejňují, ze Smlouvy odstraněny (začerněny). Zveřejňování bude provedeno Zdravotnickým zařízením. Zadavatel před podpisem smlouvy poskytne Zdravotnickému zařízení i verzi Smlouvy upravenou ke zveřejnění.

OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ A ZVEŘEJNĚNÍ SMLOUVY

Označení obchodního tajemství. Covance uvádí, že informace o odměně, Platebním rozvrhu, Brožuře Zkoušejícího, Pojistné smlouvě o pojištění klinického hodnocení a Protokolu klinického hodnocení považuje za informace významné ve smyslu zákonné definice obchodního tajemství (§ 504 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník), neboť všeobecný přístup k těmto informacím může mít podstatný dopad na ekonomické výsledky a tržní postavení Covance, Zadavatele a členů koncernu Zadavatele v jiných členských zemích EU. Zdravotnické zařízení a Zkoušející potvrzují, že i pro ně jsou informace podle věty první významné ve smyslu zákonné definice obchodního tajemství (§ 504 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník) a zavazují se o těchto informacích zachovávat mlčenlivost v souladu s touto

sense of the legal definition of the business secret (s. 504 of Act No. 89/2012 Coll., Civil Code) and they undertake to maintain the confidentiality of such information according to this Agreement.

22. GOVERNING LAW

This Agreement shall be construed in accordance with the laws of Czech Republic without regard to its conflict of laws provisions.

23. SURVIVAL

Provisions herein regarding Confidentiality, Debarment, Audits, Monitoring and Inspection, Publication, Intellectual Property, Indemnity, Liability and Insurance, Record Retention, Assignment, and Governing Law shall survive upon expiration or termination of this Agreement.

24. MISCELLANEOUS

(a) This Agreement, and any and all exhibits, attachments, etc., constitutes the entire agreement among the Parties regarding the Study and supersedes all prior and contemporaneous agreements and understandings, whether written or oral.

(b) This Agreement, and any and all exhibits, attachments, etc., may be modified only by written document signed by all the Parties hereto.

(c) If any provision of this Agreement conflicts with the law under which this Agreement is to be construed or if any such provision is held invalid by a court, such provision shall be deemed to be restated to reflect as nearly as possible the original intentions of the Parties in accordance with applicable law and the remainder of this Agreement shall remain in full force and effect.

(d) Waiver or forbearance by any Party with respect to a breach of any provision of this Agreement or any applicable law shall not be deemed to constitute a waiver with respect to any subsequent breach of any provision hereof.

(e) If any dispute, controversy or claim arises out of this Agreement, the Parties agree that they will attempt in good faith to resolve the matter through negotiations. If negotiations fail to resolve the dispute, controversy or claim, the Parties may submit the matter to an appropriate court in the Czech Republic for resolution. The proceedings shall be conducted in Czech where possible.

(f) This Agreement shall be binding upon all the Parties, their heirs, successors, and permitted assigns.

(g) Any notice required or permitted to be given

Smlouvou.

22. ROZHODNÉ PRÁVO

Tato Smlouva musí být vykládána v souladu s právem České republiky bez ohledu na kolizní ustanovení.

23. PŘETRVÁNÍ PLATNOSTI USTANOVENÍ

Ustanovení této Smlouvy týkající se Důvěrnosti, Vylučování, Auditů, Monitorování a Kontroly, zveřejňování, Duševního vlastnictví, Náhrady škod, Odpovědnost a pojištění, Uchovávání záznamů, Postoupení a rozhodného práva zůstávají v platnosti i po vypršení nebo ukončení platnosti této Smlouvy.

24. DALŠÍ USTANOVENÍ

(a) Tato Smlouva a veškeré přílohy, doplňky atd., tvoří úplnou dohodu mezi Smluvními stranami ve vztahu ke Studii a nahrazují všechny předchozí a dočasné smlouvy a ujednání, ať už písemné nebo ústní.

(b) Tato Smlouva a veškeré doplňky, přílohy atd. lze měnit pouze písemným dokumentem podepsaným všemi Smluvními stranami.

(c) Je-li některé ustanovení této Smlouvy v rozporu s právními předpisy, podle nichž se tato Smlouva vykládá, nebo pokud je jakékoli takové ustanovení prohlášeno za neplatné soudem, musí být toto ustanovení považováno za přeformulované tak, aby co nejlépe vyjadřovalo původní záměr Smluvních stran v souladu s platnými právními předpisy, přičemž zbývající část této Smlouvy zůstane v plné platnosti a účinnosti.

(d) Pokud se některá ze Smluvních stran vzdá svého práva vzhledem k porušení jakéhokoli ustanovení této Smlouvy nebo příslušného zákona, nebo jej promine, nesmí to být považováno za zřeknutí se práva vzhledem k jakémukoli následnému porušení kteréhokoli ustanovení této Smlouvy.

(e) Pokud z této smlouvy vznikne jakýkoli spor nebo nárok, Smluvní strany se zavazují, že se pokusí věc vyřešit jednáním v dobré víře. Pokud se jednáním nepodaří spory nebo nároky vyřešit, může Smluvní strana předložit věc k rozhodnutí příslušnému soudu v České republice. Soudní řízení bude pokud možno vedeno v českém jazyce.

(f) Tato Smlouva je pro všechny Smluvní strany, jejich dědice, nástupce a přípustné nabyvatele závazná.

(g) Veškerá oznámení, která jakákoli Smluvní strana musí nebo může učinit podle této Smlouvy musí mít

hereunder by any Party hereto shall be in writing and shall be deemed given on the date received if delivered personally, by recognized overnight courier, or five (5) days after the date postmarked if sent by registered or certified, mail, return receipt requested postage prepaid, to the following address:

If to Covance:

Covance / Chiltern International s.r.o. Business Centrum Zálesí, building A2, Pod Višňovkou 1661/31, PSC 140, 00 Praha 4 – Krč, Czech Republic

If to Institution:

Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic

If to Investigator:

██████████, Onkologická klinika, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Czech Republic

If to Sponsor:

██████████ PledPharma AB, Grev Turegatan 11c, 114 46 Stockholm, Sweden

Any Party may change its notice address by giving notice of same in the manner provided herein. For the avoidance of doubt, an amendment to this Agreement will be required in order to change bank account details

(h) This Agreement shall not be considered accepted, approved, or otherwise effective until signed 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 conflict with any existing agreement or obligations of such Party.

Covance represents that in relation to the Study, which is the subject-matter of this Agreement, the Covance has not made and shall not make any other agreement with the Principal Investigator or Sub-Investigators to stipulate their mutual rights and obligations without the participation of the Institution. In the event that it is found that the Covance made another such Agreement, this shall be deemed reason for immediate termination of cooperation pursuant to this Agreement and to close the study site for no compensation. All costs marred hereby shall be covered by the Sponsor. The breach of the Agreement and the closure of the study site shall be notified to the State Institute for Drug Control and respective ethics committees.

The following exhibits are intergral parts of the Agreement:
Exhibit A: Electronic Access Terms and Condition

písemnou formu a musí se považovat za učiněná k datu přijetí, pokud budou doručena osobně, významnou kurýrní službu, nebo pět (5) dnů po datu uvedeném na poštovním razítku v případě zaslání doporučeným dopisem nebo dopisem s doručenkou na následující adresu:

Společnosti Covance:

Covance / Chiltern International s.r.o., Business Centrum Zálesí, budova A2, Pod Višňovkou 1661/31, PSČ 140 00, Praha 4 – Krč, Česká republika

Zdravotnickému zařízení:

Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Česká republika

Zkoušejícímu:

██████████ Onkologická klinika, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Česká republika

Zadavateli:

██████████ PledPharma AB, Grev Turegatan 11c, 114 46 Stockholm, Švédsko

Každá ze Smluvních stran může změnit svou doručovací adresu příslušným oznámením stanoveným v této Smlouvě. K vyloučení pochybností bylo ujednáno, že změna bankovních údajů bude provedena formou dodatku k této smlouvě.

(h) Tuto Smlouvu nelze považovat za schválenou ani jinak platnou, dokud nebude podepsána všemi Smluvními stranami. Každá ze Smluvních stran prohlašuje a zaručuje, že osoba, která se níže podepisuje jménem této Smluvní strany, je oprávněna tuto Smlouvu uzavřít, a že tato Smlouva není v rozporu s jakoukoli stávající smlouvou nebo závazkem této Smluvní strany.

Covance prohlašuje, že v souvislosti se Studií, která je předmětem této Smlouvy, neuzavřel a neuzavře bez účasti Zdravotnického zařízení s Hlavním zkoušejícím či Spoluzkoušejícími žádnou další smlouvu upravující jejich vzájemná práva a povinnosti. V případě zjištění, že Covance uzavřel takovou další Smlouvu, bude toto důvodem k okamžitému ukončení spolupráce dle této smlouvy a k uzavření řešitelského centra bez náhrady. Veškeré zmařené náklady ponese Zadavatel. Porušení smlouvy a uzavření řešitelského centra bude oznámeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a příslušným etickým komisím.

Nedílnou součástí této smlouvy jsou následující přílohy:
Příloha A - Podmínky pro přístup k elektronickým údajům

Exhibit B: Budget
Exhibit C: Sponsor's Authorization for Covance
Exhibit D: Agreement version for publication in the Contract Registry
Exhibit E: Insurance Certificate
Exhibit F: MEC approval
Exhibit G: LEC approval
Exhibit H: Regulatory Authority (SUKL) approval
Exhibit I: Covance's Exhibit from Company Register

**THE REMAINDER OF THIS PAGE IS INTENTIONALLY LEFT
BLANK
SIGNATURE PAGE TO FOLLOW**

Příloha B – Rozpočet
Příloha C – plná moc pro Covance
Příloha D – verze smlouvy určená k uveřejnění v registru smluv
Příloha E – pojistný certifikát
Příloha F – souhlas etické komise pro multicentrická hodnocení
Příloha G – souhlas místní etické komise
Příloha H – povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv
Příloha I – výpis Covance z obchodního rejstříku

**ZBYTEK TÉTO STRÁNKY JE ZÁMĚRNĚ PONECHÁN PRÁZDNÝ
NÁSLEDUJE STRÁNKA S PODPISY**

Accepted and Agreed:

Covance Clinical and Periapproval Services Limited

Podpis/Signature: _____

Jméno hůlkovým písmem / Printed Name: Robert Chudáček

Titul/funkce / Title: _____

Datum/Date: _____

Thomayerova nemocnice

Podpis/Signature: _____

Jméno hůlkovým písmem / Printed Name: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.

Titul/funkce / Title: ředitel

Datum/Date: _____



Podpis/Signature: _____

Titul/funkce / Title: Investigator /Zkoušející

Datum/Date: _____

