

Smlouva o klinickém hodnocení

PPD Czech Republic, s.r.o.,

se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika dceřinná společnost PPD International Holdings GmbH., zastoupená MUDr. Darinou Hrdličkovou – jednatelkou společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941 (příloha č. 6).

IČO: 63671077

DIČ: CZ63671077

Bankovní spojení: XXX

dále jen “**PPD**”

a

Krajská zdravotní a.s.,

se sídlem Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Česká republika, zastoupená Ing. Eduardem Reicheltem, ředitelem, Místo provozovny **Nemocnice Teplice, o.z.**, se sídlem na adrese Duchcovská 53, 415 05 Teplice, Česká republika. Kopie registrace/zřizovací listiny tvoří přílohu č. 7.

IČ: 25488627

DIČ: CZ25488627

Bankovní spojení: XXX

dále jen „**zdravotnické zařízení**“

a

XXX

bytem XXX

r. č.: XXX

dále jen „**zkoušející**“

dále společně jen “**smluvní strany**”
uzavírají tuto **s m l o u v u**:

I.

Předmět a účel smlouvy

1) Předmětem smlouvy je klinické hodnocení

Agreement on Clinical Trial

PPD Czech Republic, s.r.o.,

with its registered address at Budejovicka alej, Antala Staska 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941 (Appendix no. 6).

Company ID no.: 63671077

Tax ID no.: CZ63671077

Bank information: XXX

further, “**PPD**”

and

Krajska zdravotni a.s.,

with registered address at Socialni pece 3316/12A, 401 13 Usti nad Labem, Czech Republic, represented by the Director Ing. Eduard Reichelt. Place of business is **Nemocnice Teplice, o.z.**, with registered address Duchcovska 53, 415 05 Teplice, Czech Republic. Copy of registration/Incorporation Deed forms Appendix no. 7.

Company ID no.: 25488627

Tax ID no: CZ25488627

Bank information: XXX

further, the „**Medical Facility**“

and

XXX

residing XXX

Birth ID no.: 725721/2875

further, the „**Investigator**“

further jointly, the “**Parties**“
conclude this **A g r e e m e n t**:

I.

Subject and purpose of the Agreement

1) The subject of the Agreement is the clinical

humánního léčivého přípravku **XXX** (dále jen “**hodnocené léčivo**”) (dále jen “**klinické hodnocení**”), které provádí PPD jako nezávislý subjekt ve prospěch farmaceutické firmy **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Švýcarsko, zastoupené v rámci EU společností **Roche Registration Ltd.**, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie (plná moc tvoří přílohu č. 3), která je výrobcem hodnoceného léčiva, (dále jen “**zadavatel**”) podle protokolu č.: **XXX** s názvem: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of XXX in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, který je přílohou č. 8 této smlouvy a podrobně popisuje činnosti prováděné v rámci klinického hodnocení a rozdělení zodpovědností mezi smluvní strany.

evaluation of the Investigational Product **XXX** (further, the “**Investigational Product**”) (further, the “**Clinical Trial**”), which PPD is conducting as an independent contractor for the benefit of a pharmaceutical company, **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland, represented in the European Union by **Roche Registration Ltd.**, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom (the POA forms Appendix no. 3), which is the producer of the Investigational Product (further, the “**Sponsor**”) pursuant to protocol number **XXX** and title: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of XXX in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, which is in Appendix no. 8 to this Agreement and describes in detail the activities conducted in the Clinical Trial and the division of responsibilities among Parties.

- 2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a provedení klinického hodnocení nejvýše profesionálním způsobem (včetně včasného poskytování všech dat a informací týkajících se klinického hodnocení, a CRF – Case Report Forms).
 - 3) Zdravotnické zařízení prohlašuje, že jak ono tak i zkoušející mají zkušenosti, schopnosti, v péči přiměřený počet odpovídajících subjektů hodnocení a zdroje, včetně personálu a vybavení, aby mohli přesně, účelně a včas provést klinické hodnocení profesionálním a kvalifikovaným způsobem a že tyto zdroje budou trvale používat tak, aby klinické hodnocení takto provedli.
 - 4) Zkoušející prohlašuje, že není zaměstnancem nebo zástupcem PPD.
 - 5) V případě jakéhokoli rozporu či neshody mezi náležitostmi obsaženými v protokolu a v této
- 2) The purpose of the Agreement is to set out conditions for conducting the Clinical Trial and to provide the rights and obligations of the Parties for conducting the Clinical Trial, in highly professional manner (which shall include but not be limited to, submitting all data and other information related to the Clinical Trial in a timely manner, including all case report forms).
 - 3) The Medical Facility declares that it, and the Investigator, have the experience, capability, adequate number of Clinical Trial subjects in care and resources including, but not limited to, personnel and equipment to accurately, efficiently and expeditiously perform the Clinical Trial in a professional and competent manner and shall use these resources at all times to perform the clinical Trial in such manner.
 - 4) The Investigator declares that he is not employee or agent of PPD.
 - 5) If there is any discrepancy or conflict between the terms contained in the Protocol

smlouvě budou smluvní podmínky určující pro plnění právních závazků smluvních stran, zatímco protokol bude určující pro způsob vedení tohoto klinického hodnocení.

- 6) Tato Smlouva byla podepsána pod podmínkou, že zkoušející je osobně odpovědný v zastoupení zdravotnického zařízení za provedení klinického hodnocení. Zkoušející bude dohlížet na všechny zaměstnance nebo zástupce zdravotnického zařízení nebo zkoušejícího, kteří provádějí hodnocení a bude za ně odpovědný a PPD ani zadavatel nepřebírají žádný závazek či odpovědnost za jakékoliv činnosti nebo opomenutí zaměstnanců nebo zástupců zdravotnického zařízení nebo zkoušejícího v klinickém hodnocení. Jestliže je zkoušející nedostupný nebo se stane nedostupným pro vykonání hodnocení, PPD může tuto Smlouvu okamžitě ukončit bez další odpovědnosti ke zdravotnickému zařízení nebo zkoušejícímu nebo jiné třetí straně.

II.

Zahájení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude zahájeno na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv, souhlasného stanoviska příslušné lokální etické komise a příslušné multicentrické etické komise (dále jen „**etické komise**“).
- 2) Kopie rozhodnutí a souhlasného stanoviska podle odst. 1 budou uloženy v zdravotnickém zařízení u zkoušejícího v dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Kopie rozhodnutí tvoří přílohu č.5

III.

Místo a doba provedení klinického hodnocení a řešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na **RS Centru – Neurologickém oddělení** zdravotnického zařízení (dále jen „**řešitelské**

and this Agreement, the terms of the Agreement shall govern and control with regards to legal obligations of the parties and the Protocol shall govern and control with regards to the conduct of the clinical Trial.

- 6) The Agreement has been signed with the understanding that Investigator is personally responsible on behalf of the Medical Facility for the performance of the Clinical Trial. The Investigator shall oversee and be responsible for all employees or agents of the Medical Facility or Investigator involved in the conduct of the Trial, and PPD and Sponsor undertake no obligation or liability for any actions or omissions of such Medical Facility or Investigator employees or agents in the Clinical Trial. If Investigator is not available or becomes unavailable to perform the Trial, PPD may terminate this Agreement immediately without further liability to the Medical Facility or Investigator or other third party.

II.

Commencement of the clinical Trial

- 1) The Clinical Trial will be commenced on the basis of a permit from the State Institute for Drug Control, the concurring opinion of the relevant local ethics committee and the relevant multi-center ethical committee (further, the “**Ethics Committees**“).
- 2) Copies of the decision and of the concurring opinion pursuant to par. 1 will be filed at the Medical Facility, with the Investigator, in the documentation about the conduct of the Clinical Trial. Copies of the decisions are contained in Appendix no. 5

III.

Place and term of conducting the Clinical Trial and the Trial Centre

- a) 1) The clinical Trial shall be conducted at **MS Center – Department of Neurology** of the Medical Facility (further, the “**Trial**

centrum“), v čele se zkoušejícím jako hlavním zkoušejícím a dalšími pověřenými pracovníky.

- 2) Ke změně řešitelského centra a ve jmenování či doplnění pověřených pracovníků může dojít jen po dohodě PPD, zdravotnického zařízení a zkoušejícího. Písemný doklad o takové dohodě musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.
- 3) Klinické hodnocení nebude v řešitelském centru zahájeno dříve než vejde v platnost tato smlouva a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Zařazování subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude zahájeno po podpisu této smlouvy a ukončeno do XXX. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je do XXX.
- 4) Klinické hodnocení subjektů nebude zahájeno dříve, než bude obdržen souhlas všech příslušných etických komisí a jakákoliv další povolení, která jsou nezbytná k provádění tohoto klinického hodnocení.
- 5) Ukáže-li se v průběhu klinického hodnocení, že nebude možné jej ukončit včas v předpokládaném termínu, zkoušející je tuto skutečnost povinen neprodleně oznámit PPD.

IV.

Základní podmínky pro provádění klinického hodnocení

- 1) Zkoušející provede klinické hodnocení při dodržení platných právních předpisů, a to zejména zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů, v souladu s poskytnutými

Centre”), headed by the Investigator as the Principal Investigator and other authorized employees.

- 2) Changes in the Clinical Trial centre and appointment or addition of authorized employees can be made only after Agreement between PPD, the Medical Facility and the Investigator. A written document about such Agreement must be filed in the documentation about the conduct of the clinical Trial.
- 3) The Clinical Trial will not be started in the Trial Centre before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Trial subjects for the Clinical Trial will begin after the execution of this agreement and will be completed by XXX. The entire Clinical Trial is planned to be conducted until XXX.
- 4) No patient treatments will be initiated prior to receipt of approval of all relevant Ethics Committees and any other approvals required to conduct the Clinical Trial.
- 5) If, during the Clinical Trial, it becomes apparent that the Clinical Trial will not be completed on schedule, the Investigator has to notify PPD immediately.

IV.

Basic conditions for conducting the Clinical Trial

- 1) While conducting the Clinical Trial, the Investigator shall comply with all valid legal regulations, in particular Act no. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals, as amended, Act no. 372/2011 Coll. on Medical Services, as amended, Decree no. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, in accordance with the information provided, and in

informacemi a ve shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:

- a) v protokolu klinického hodnocení vydaném zadavatelem, který je přílohou č. 6 této smlouvy a v souladu s požadavky všech příslušných etických komisí. Případné změny protokolu lze provést jen s písemným souhlasem zadavatele a všech smluvních stran, na základě ohlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv [popř. schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv] a souhlasného stanoviska etické komise, ledaže je to nezbytné k odvrácení akutního nebezpečí hrozícího subjektům hodnocení. Zkoušející se zavazuje na důkaz svého souhlasu postupovat podle protokolu předat PPD podepsanou stranu protokolu nazvanou „Investigator’s Signature Sheet for Protocol (PD 01)“.
 - b) v instrukci zadavatele nazvané **Investigator brochure** obsahující veškeré v současné době známé informace o hodnoceném léčivu a jeho vlastnostech. Tento dokument předá zadavatel řešitelskému centru a bude připojen k dokumentaci o provedení klinického hodnocení; a
 - c) v povolení vydaném k provedení klinického hodnocení Státním ústavem pro kontrolu léčiv v případech, kdy klinické hodnocení vyžaduje takovéto povolení, jakož i souhlasném stanovisku etických komisí ve smyslu čl. II. smlouvy.
- 2) Klinické hodnocení bude provedeno ve shodě s etickými normami České lékařské komory, směnicí o Správné klinické praxi (Guideline for Good Clinical Practice) stanovenou mezinárodní konferencí pro harmonizaci technických požadavků pro registraci humánních léčivých přípravků (International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use), (dále jen ICH GCP Guidelines) popř. dalšími

accordance with the basic conditions and principles provided by:

- a) the Protocol of the Clinical Trial issued by the Sponsor which forms Appendix no. 6 of this Agreement and in strict accordance with the requirements of all relevant Ethics Committees. The protocol can be changed only with the written consent of Sponsor and all Parties, on the basis of a notification to the State Institute for Drug Control [or an approval from the State Institute for Drug Control] and the concurring opinion of the Ethics Commission, unless to eliminate an immediate hazard to Trial subjects. The Investigator agrees, as an evidence of his consent to follow the protocol, to deliver to PPD the signed page of the protocol titled „Investigator’s Signature Sheet for Protocol (PD 01)“.
 - b) the Sponsor’s instruction titled **Investigator brochure** which contains all presently known information about the Investigational Product and its qualities. The Sponsor shall deliver this document to the Trial Centre and it shall be attached to the documentation about the conduct of the Clinical Trial; and
 - c) the permit to conduct the Clinical Trial issued by the State Institute for Drug Control, in cases where such permit is required, and the concurring opinion of the Ethics Commission as specified in art. II. of the Agreement
- 2) The Clinical Trial shall be conducted in accordance with the ethical standards of the Czech Medical Association, and the Guideline for Good Clinical Practice set by the International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (further the “ICH GCP Guidelines”) and other generally accepted applicable documents.

příslušnými obecně závaznými dokumenty.

- | | |
|---|--|
| <p>3) Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. a) a b) jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen pracovníkům řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. III. odst. 1 této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI.</p> <p>4) Zkoušející se dále zavazuje předat PPD řádně vyplněný a podepsaný formulář FDA 1572, je-li tento zadavatelem požadován.</p> <p>5) Příslušné záznamy týkající se tohoto klinického hodnocení, včetně záznamů o identifikaci subjektů hodnocení, klinických pozorováních, laboratorních testech, přijetí léků a jejich předání, budou náležitě vedeny tak, aby hlavní zkoušející a zdravotnické zařízení byli schopni poskytnout zadavateli hodnocení úplné a přesné informace o všech aspektech a výsledcích tohoto klinického hodnocení. Společnosti PPD a/nebo zadavateli bude po přiměřeném avízu umožněno tyto studijní záznamy (včetně výše uvedených) prověřovat a auditovat.</p> <p>6) Zdravotnické zařízení pověří řádně kvalifikovaného zaměstnance na funkci pověřeného farmaceuta (dále jen „farmaceut“) aby zajistil správné zacházení s hodnoceným léčivem v souladu s protokolem, Správnou Lékárenskou Praxí, vyhláškou 226/2008 Sb. a dalšími právními předpisy.</p> | <p>3) The documents specified in par. 1 (a) and (b) are confidential, and information about their contents may be provided only to employees of the Trial centre authorized or named pursuant to art. III. par. 1 of this Agreement and to institutions specified in art. VI.</p> <p>4) The Investigator agrees further, to deliver to PPD a duly completed and signed form FDA 1572, if the Sponsor requires so.</p> <p>5) Adequate records with respect to the Clinical Trial shall be maintained, including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition, in all cases sufficient to enable the Principal Investigator and Medical Facility to furnish the Sponsor with complete and accurate information regarding all aspects and results of the Clinical Trial. PPD and/or Sponsor shall be allowed to inspect and audit the records (including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition) and other Clinical Trial related information upon reasonable advance notice.</p> <p>6) The Medical Facility will authorize an employee appropriately qualified to act as the delegated pharmacist (further, the “Pharmacist”) to secure proper handling of the Investigational Product in accordance with the Protocol, Good Pharmaceutical Practice, Decree 226/2008 Coll., and other legal regulations.</p> |
|---|--|

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a informovaný souhlas

- 1) Do klinického hodnocení bude zkoušejícím zařazeno přibližně 5 vhodných subjektů hodnocení. Zařazování subjektů hodnocení je kompetitivní.

V.

Selection of trial subjects for Clinical Trial and informed consent

- 1) The Investigator shall include approximately 5 suitable Trial subjects in the Clinical Trial. Enrolment of Trial subjects in the Clinical Trial is competitive.

- 2) Zařazení subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude možné:
- a) jen s písemným informovaným souhlasem podle § 51 odst. 2 písm. h) zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a § 8 vyhlášky č. 226/2008 Sb., včetně přílohy, ve znění pozdějších předpisů, a po řádném poučení, popř.
- b) v souladu s požadavky stanovenými v § 52 zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů.
- 3) Při zpracování, vyžádání a uchování informovaného souhlasu jsou PPD, zkoušející i zdravotnické zařízení povinni dbát příslušných právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. této smlouvy.
- 4) Doklad týkající se této dohody zkoušející uchová dle interních předpisů svého zdravotnického zařízení a na vyžádání poskytne jeho kopii zadavateli klinického hodnocení. Žádný subjekt klinického hodnocení při tom nemůže být zařazen do hodnocení bez získání tohoto informovaného souhlasu. Takový souhlas bude rovněž požadován k nakládání s a shromažďování informací o subjektech hodnocení.
- 5) Pokud zkoušející v průběhu klinického hodnocení zjistí, že subjekt hodnocení zařazený do klinického hodnocení nevyhovuje jeho kritériím, v souladu s protokolem subjekt hodnocení z klinického hodnocení vyřadí a okamžitě o tom v souladu s protokolem informuje PPD resp. po dohodě s PPD, v případě výjimky, postupuje v souladu s touto dohodou a výjimkou.
- 6) Zkoušející, zdravotnické zařízení i PPD jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát příslušných právních předpisů o ochraně osobních údajů a informací o osobních poměrech subjektů
- 2) The Trial subjects may be included in the Clinical Trial only:
- a) with informed written consent pursuant to § 51 par. 2 (h) of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and § 8 Decree no. 226/2008 Coll., including annex, as amended, and after they have been duly instructed, or
- b) in compliance with the legal requirements stipulated in § 52 of Act no. 378/2007 Coll., as amended.
- 3) When drafting, requesting and filing the informed consent, PPD, the Investigator and the Medical Facility have to comply with the relevant legal regulations and recommendations mentioned, in particular, in art. IV. of this Agreement.
- 4) The Investigator will retain such document according to the policies of the Medical Facility and will forward a copy to the Sponsor upon request. No subject may be enrolled in the Clinical Trial until such informed consent has been obtained. Such consent will also be required for the use and storage of information regarding Trial subjects.
- 5) If the Investigator discovers during the course of the Clinical Trial that a Trial subject included in the Clinical Trial does not meet its criteria, he shall in accordance with the protocol remove the Trial subject from the Clinical Trial and immediately in accordance with the protocol inform PPD or, as an exception, after Agreement with PPD leave the Trial subject in the Clinical Trial in accordance with this Agreement and exception.
- 6) The Investigator, the Medical Facility, and PPD are required, during the clinical Trial and after it is completed, pursuant to the applicable legal regulations, to ensure protection of personal data and information

hodnocení zařazených do klinického hodnocení.

- 7) Zdravotnické zařízení a zkoušející budou používat formulář informovaného souhlasu poskytnutý zadavatelem za účelem použití v klinickém hodnocení. Jakékoliv změny tohoto formuláře musí před jejich použitím schválit PPD a zadavatel, přičemž toto schválení nesmí být bezdůvodně odepřeno. Tento informovaný souhlas zmocní PPD, zadavatele a zástupce zadavatele, spolupracovníky a další třetí strany včetně regulačních úřadů, kteří oprávněně provádějí nebo vyhodnocují klinické hodnocení, k přístupu k datům klinického hodnocení nebo k získání jejich kopií a k poskytnutí dat klinického hodnocení do jiných zemí včetně Spojených států.

VI.

Sledování (monitorování) a kontrola průběhu klinického hodnocení

- 1) Průběh a provádění klinického hodnocení budou kontrolovány a sledovány ve smyslu právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. odst.1 této smlouvy pověřenými pracovníky PPD, kterým zdravotnické zařízení i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů, vyšetření a jiných záznamů o subjektech hodnocení zařazených do klinického hodnocení.
- 2) Průběh klinického hodnocení a jeho výsledky mohou být kontrolovány také auditory PPD či zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů. Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují poskytnout zmíněným auditorům veškerá klinická data zapsaná do CRF (case report form) jakož i další relevantní informace, včetně generovaných jako výsledky prováděného klinického hodnocení.

about personal situation of the Trial subjects included in the Clinical Trial.

- 7) The Medical Facility and Investigator shall use the informed consent form template provided by Sponsor for use in the Clinical Trial and any modifications to this form must be approved by PPD and Sponsor prior to its use, such approval not to be unreasonably withheld. Such informed consent form shall authorize PPD, Sponsor and Sponsor's representatives, collaborators and other third parties, including regulatory authorities, lawfully involved with or evaluating the Clinical Trial to access or obtain copies of Clinical Trial data, and to transfer Clinical Trial data to other countries, including the United States.

VI.

Monitoring and inspection of the conduct of the Clinical Trial

- 1) The conduct of the Clinical Trial shall be inspected and monitored in accordance with the legal regulations and recommendations stated, in particular, in art IV. par. 1 of this Agreement by PPD's authorized employees, to whom the Medical Facility and the Investigator shall permit access to all information acquired in the Clinical Trial and to all results of laboratory tests, examinations and other records about the Trial subjects included in the Clinical Trial.
- 2) The conduct and results of the Clinical Trial may also be inspected by PPD's or the Sponsor's auditors; this does not affect the right of inspection of the relevant authorities of the Czech Republic and foreign inspection offices. The Medical Facility and the Investigator agree to provide to the above-mentioned auditors all clinical data recorded in the CRF (case report form) as well as other relevant information, including information generated as results of the conducted Clinical Trial.

- 3) Obdrží-li zdravotnické zařízení nebo zkoušející oznámení o tom, že místo provádění klinického hodnocení bude předmětem šetření či auditu jakéhokoli státního či kontrolního orgánu, uvědomí o tom neprodleně PPD. Jestliže některá ze smluvních stran neobdrží takové oznámení o šetření či auditu předem, uvědomí PPD při první vhodné příležitosti.
- 4) Každý ze subjektů klinického hodnocení musí být poučen podle čl. V. odst. 2 této smlouvy a informován také o tom, že údaje získané o něm v průběhu klinického hodnocení mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným kontrolním orgánům.
- 3) In the event that the Medical Facility or Investigator receives notice that the Clinical Trial site shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall inform PPD immediately. In the event that any of the Parties does not receive prior notice of such investigation or audit, the party shall notify PPD at the first available opportunity.
- 4) Each of the Trial subjects must be instructed pursuant to art. V. par. 2 of this Agreement and also informed that the data acquired about him in the course of the Clinical Trial may be used and submitted to the appropriate inspection authorities for purposes of inspection.

VII.

Audity a inspekce regulačních orgánů

- 1) Oddělení zajištění kvality PPD případně zadavatele nebo vládní instituce mohou kontrolovat toto klinické hodnocení s cílem dokumentovat hodnověrnost zaznamenaných dat a dodržení protokolu. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že okamžitě upozorní společnost PPD na jakékoliv navrhované inspekce nebo kontroly a že jí poskytnou kopie jakýchkoliv dotazů, jakékoliv korespondence nebo komunikace přicházejících od jakýchkoliv vládních institucí nebo regulačních úřadů nebo jim posílaných, které se týkají klinického hodnocení, včetně avšak nikoliv výhradně požadavků na inspekci zařízení, a že dovolí PPD a zadavateli, aby se jakýchkoliv takových inspekci účastnili. V případě, že strana nedostane předem upozornění na uvedené šetření nebo uvedenou kontrolu, upozorní tato strana PPD na uvedené šetření nebo uvedenou kontrolu, co nejdříve je to proveditelné. Pacienti účastníci se klinického hodnocení by měli být informováni, že jejich záznamy mohou být za tímto účelem přezkoumávány.

VIII.

VII.

Audits and Regulatory Inspections

- 1) This Clinical Trial may be audited by PPD's and/or Sponsor Quality Assurance Department or by governmental bodies to document the authenticity of recorded data and protocol adherence. The Medical Facility and Investigator agree to notify PPD immediately of any proposed inspection or audit and provide PPD copies of any inquiries, correspondence, or communications to and from any governmental or regulatory authority relating to the Clinical Trial, including, but not limited to, requests for inspection of the facilities, and shall permit PPD and Sponsor to attend any such inspections. In the event the party does not receive prior notice of said investigation or audit, the party shall notify PPD as soon as practicable upon becoming aware of said investigation or audit. Patients participating in the Clinical Trial should be informed that their records may be reviewed for this purpose.

VIII.

Uchovávání dokumentace

- 1) Veškerá korespondence s Etickou komisí a PPD a všechny záznamy týkající se klinického hodnocení včetně kopií záznamu subjektu hodnocení by měly být uchovány alespoň dvacet (20) let nebo déle, pokud to vyžaduje politika instituce, nebo po takovou delší dobu, kterou stanovují směrnice GCP a příslušný zákon nebo alespoň dva (2) roky po posledním schválení marketingového uplatnění v regionu ICH a pokud neprobíhají nebo nejsou zamýšleny marketingová uplatnění v regionu ICH nebo alespoň dva (2) roky po uplynutí formálního zastavení klinického vývoje hodnoceného produktu (podle toho, který z těchto případů nastane později).
- 2) Během tohoto období je nutno písemně informovat PPD nebo zadavatele o jakékoliv změně adresy nebo přemístění dokumentace klinického hodnocení. Je odpovědností zadavatele informovat Vás o tom, že tyto dokumenty již nemusí být dále uchovávány.

IX. Jiná ustanovení

- 1) PPD poskytne zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu veškerý materiál vymezený protokolem klinického hodnocení, který je nezbytný k provádění klinického hodnocení tak, aby mohla být dodržena doba trvání klinického hodnocení předpokládaná v čl. III. této smlouvy.
- 2) Společností PPD poskytnuté hodnocené léčivo i ostatní materiál, jejichž specifikace je uvedena v protokolu o klinickém hodnocení (čl. IV. odst. 1 písm. a) této smlouvy) použije řešitelské centrum a zkoušející pouze pro provádění klinického hodnocení. Všechny hodnotící materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí řešitelské centrum a zkoušející PPD.
- 3) Hodnocené léčivo může být subjektům klinického hodnocení podáno pouze personálem zdravotnického zařízení, pod

Records Retention

- 1) All correspondence with the Ethics Committee and PPD and all records relating to the Clinical Trial, including copies of the case record forms should be maintained at least twenty (20) years or longer if required by institutional policy or such longer period as specified by current GCP guidelines and applicable law or until at least two (2) years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least two (2) years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the Investigational Product (whichever comes later).
- 2) Either PPD or Sponsor must be informed in writing of any change of address or relocation of the Clinical Trial files during this period. It is the responsibility of Sponsor to inform you as to when these documents no longer need to be retained.

IX. Other provisions

- 1) PPD shall provide the Medical Facility and the Investigator with all materials specified by the Clinical Trial protocol, which are necessary to conduct the Clinical Trial, so that the term of the Clinical Trial provided in art. III. of this Agreement can be met.
- 2) The Trial Centre and the Investigator shall use the Investigational Product and other material provided by PPD, the specifications of which are provided in the clinical Trial Protocol (art. IV par. 1 (a) of this Agreement), only for conducting the Clinical Trial. The Trial Centre and the Investigator shall return to PPD all evaluation materials, which are not used in the Clinical Trial.
- 3) The Investigational Product may be administered only by employees of the Medical Facility under the direct supervision

přímým dohledem zkoušejícího, a to pouze v rámci vedení tohoto klinického hodnocení. Hodnocené léčivo nesmí být poskytnuto jiné třetí osobě mimo osob přesně stanovených v protokolu a musí být použito pouze v souladu s podmínkami protokolu.

- 4) Zadavatel bude oprávněn uchovávat originály všech CRF (Case Report Forms), které budou zároveň jeho vlastnictvím. Originály všech dalších záznamů a materiálů budou uchovány zdravotnickým zařízením a bude s nimi nakládáno dle platných zákonů a nařízení. Na vyžádání budou kopie těchto dokumentů poskytnuty zadavateli.
- 5) Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují, že pokud použijí k provedení analýzy pro účely klinického hodnocení jakoukoliv externí laboratoř, zajistí, aby tato laboratoř byla způsobilá k provedení takové práce podle zásad správné laboratorní a klinické praxe. Způsobilost externí laboratoře se prokazuje příslušným certifikátem uděleným laboratoři k provádění takovýchto analýz. Dále zdravotnické zařízení a zkoušející zajistí, aby byla externí laboratoř vázána toutéž dohodou o důvěrnosti jako smluvní strany.
- 6) Zkoušející a zdravotnické zařízení se zavazují, že nebudou používat názvu ani výrobků PPD či zadavatele souvisejících s prováděním tohoto klinického hodnocení za účelem jakékoli propagace či reklamy bez jejich předchozího souhlasu.
- 7) PPD se zavazuje neuvádět veřejně jméno zkoušejícího v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nad rámec stanovený v článku XII. odst. 4 této smlouvy.

X.

Nežádoucí příhody v průběhu klinického hodnocení

and control of the Investigator, and only for the purpose of conducting the Clinical Trial. The Investigational Product may not be transferred to any third party except as specifically provided in the Protocol, and may be used only in accordance with the Protocol.

- 4) The Sponsor will be entitled to keep originals of all case reports forms, which will be the property of the Sponsor. The originals of all other records and materials will be maintained by the Medical Facility and will be held in accordance with all applicable laws and regulations. A copy of such materials will be provided to the Sponsor upon request.
- 5) The Medical Facility and the Investigator agree that if any external laboratory is used to perform analyses for the purposes of the Clinical Trial, they will ensure that the laboratory is qualified to perform such work pursuant to the principles of good laboratory and clinical practice. The qualification of the external laboratory shall be proved by the appropriate certificate issued to the laboratory to perform such analyses. In addition, the Medical Facility and the Investigator agree to ensure that the external laboratory shall be bound by the same confidentiality Agreement that applies to the Parties.
- 6) The Investigator and the Medical Facility agree not to use the name or products of PPD or Sponsor connected with the Clinical Trial for purposes of promotion or advertising without their prior consent.
- 7) PPD agrees not to make public the name of the Investigator connected with the Clinical Trial other than as provided in article XII. par. 4 of this Agreement.

X.

Adverse events in the course of the Clinical Trial

- | | |
|---|--|
| <p>1) Zkoušející souhlasí, že bude dle instrukcí uvedených v protokolu informovat zadavatele, o nežádoucích příhodách (Adverse Events – AE) a závažných nežádoucích příhodách (Serious Adverse Events – SAE) dle jejich definic uvedených v protokolu.</p> <p>2) Zkoušející je povinen bezodkladně sdělit PPD telefonicky, faxem či elektronickou poštou jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu, jakož i závažný nežádoucí a neočekávaný nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení.</p> <p>3) Nežádoucí a závažné nežádoucí příhody jakož i závažné nežádoucí účinky a neočekávané závažné nežádoucí účinky jsou definovány v § 3 odst. 4-6 zákona č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a podléhají zaznamenání a hlášení zkoušejícím dle tohoto zákona jakož i v souladu s ICH GCP Guidelines.</p> | <p>1) The Investigator agrees to report Adverse Events (AE) and Serious Adverse events (SAE), as such terms are defined in the Protocol, to the Sponsor in accordance with the Protocol.</p> <p>2) The Investigator shall, without delay, inform PPD by telephone, fax or electronic mail of any serious adverse events or serious adverse drug reactions and unexpected adverse drug reactions, which occur during the Clinical Trial.</p> <p>3) Adverse events and serious adverse events as well as serious adverse drug reactions and unexpected serious adverse drug reactions are defined in § 3 par. 4-6 of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and are to be recorded and reported by the Investigator pursuant to the above Act and pursuant to the ICH GCP Guidelines.</p> |
|---|--|

**XI.
Pojištění a odškodnění**

- 1) Zadavatel, v souladu s ust. § 52 zák. č. 378/2007 Sb. v platném znění, zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení. Kopie potvrzení o pojištění subjektů hodnocení je přílohou č. 4 této smlouvy.
- 2) Pojištění v odst. 1) se nevztahuje na případy, kdy došlo k zařazení subjektu hodnocení do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu či k poškození subjektu hodnocení na základě nedbalosti zkoušejícího či jiného člena řešitelského centra, porušením protokolu či instrukcí předaných řešitelskému centru PPD či

**XI.
Insurance and indemnification**

- 1) The Sponsor, in accordance with par. 52 of Act No. 378/2007 Coll. as amended, has arranged liability insurance for the Investigator and the Sponsor for the entire duration of the Clinical Trial, through which compensation in the event of death or in the event of injury to the health of the Trial subjects as result of conducting the Clinical Trial is also covered. A copy of confirmation about the insurance of the Trial subjects forms appendix no. 4 to this Agreement.
- 2) The insurance in par. 1) does not apply in cases where a Trial subject was included without obtaining informed consent or where a Trial subject was injured due to negligence of the Investigator or another member of the Trial Centre, or violation of the protocol or instructions given to the Trial Centre by PPD or Sponsor.

zadavatelem.

- 3) Zkoušející a zdravotnické zařízení se zavazují písemně informovat PPD a zadavatele o jakémkoli případě reklamace vad léčiv a dalších výrobků použitých při klinickém hodnocení, které poskytnul zadavatel či PPD.
 - 4) Smluvní strany se zavazují plně spolupracovat při řešení případů uvedených odst.1, 2, 3 a 4.
 - 5) Zadavatel ujišťuje, že hodnocené léčivo je vyráběno v souladu s podmínkami správné výrobní praxe a přebírá za hodnocené léčivo odpovědnost. Zadavatel nahradí zdravotnickému zařízení a/nebo zkoušejícím škody vzniklé v důsledku podmínek vyvolaných nebo údajně vyvolaných výzkumem, za který zadavatel odpovídá pod podmínkou, že škoda není důsledkem zanedbání/vědomě nesprávného jednání nebo nedodržení protokolu. Na oplátku za toto krytí souhlasí zdravotnické zařízení a zkoušející s tím, že zadavatele okamžitě písemně na jakékoliv nároky upozorní zadavatele a PPD a že budou plně spolupracovat při jejich projednání. Zadavatel poskytne subjektům hodnocení náhradu v případě škod spojených s hodnocením. Zadavatel ani PPD nepřebírají žádnou odpovědnost za případ, ve kterém subjekt hodnocení nebo řádně zmocněný zástupce neposkytl písemný informovaný souhlas.
 - 6) Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že zadavatel ani PPD nebudou odpovědní za jakékoliv ztráty, škody, žaloby, rozsudky nebo požadavky vyplývající z jakýchkoliv utrpěných škod nebo ztrát, jestliže jsou výsledkem zanedbání na straně zdravotnického zařízení nebo jeho zaměstnanců a zástupců nebo jestliže jsou výsledkem výzkumných činností, které jsou v rozporu s ustanoveními protokolu hodnocení nebo jiných informací, které zadavatel nebo PPD poskytl zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu a že za ně zdravotnické zařízení a zkoušející zadavatele a PPD odškodní a zajistí.
- 3) The Investigator and the Medical Facility agree to inform PPD and Sponsor in writing about any instance of recall of products used in the Clinical Trial provided by the Sponsor or PPD.
 - 4) The Parties agree to cooperate fully in resolving the situations described in par. 1, 2, 3 and 4.
 - 5) The Sponsor assures the Investigational Product is manufactured under GMP conditions and assumes liability for the product. The Sponsor indemnifies you against injuries, deriving from the conditions caused by or allegedly caused by the research sponsored by the Sponsor, provided the injury is not a result of negligence/willful misconduct or non-compliance with the Protocol. In return for this coverage, the Medical Facility and Investigator agree to promptly notify the Sponsor and PPD in writing of any claim and to co-operate fully in the handling of the claim. The Sponsor will provide compensation to Trial subjects in the event of Trial-related injury. The Sponsor and PPD assume no liability for any case in which written informed consent was not given by the Trial subject or duly authorized representative.
 - 6) The Medical Facility and Investigator agree that the Sponsor and PPD will not be responsible for and that the Medical Facility and Investigator shall indemnify and hold the Sponsor and PPD harmless for any loss, claims, actions, judgements or demands arising from any injuries or damages incurred, if they are the result of negligence on your or your employees' and agents' part, or if they result from research activities contrary to the provisions of the investigational Protocol or other information provided to the Medical Facility and Investigator by the Sponsor or PPD.

XII. Ochrana důvěrných informací

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace úmyslně nebo opomenutím poskytnuté PPD a zadavatelem vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci; zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace třebaže nejsou PPD či zadavatelem označené vysloveně jako důvěrné. Důvěrnost vlastnických informací, publikací, publikačních práv, práv z duševního vlastnictví a odškodnění přetrvává i po ukončení klinického hodnocení.
- 2) Za důvěrné informace se nepovažují informace, které jsou v době předání považovány za dlouhodobě známé mezi odbornou veřejností nebo byly publikovány.
- 3) Zdravotnické zařízení a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný, než určený v instrukcích PPD. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví PPD a zadavatele a budou drženy zdravotnickým zařízením a zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zdravotnické zařízení nebo zkoušející prokážou, že se jedná o informace veřejně přístupné.
- 4) Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit (například na základě žádosti příslušného soudu, příslušného správního úřadu či jiné vládní instituce), zdravotnické zařízení nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí PPD. Smluvní strany se zavazují zveřejnit důvěrné informace v zákonem stanovených případech oprávněným subjektům popř. etické komisi a osobám pověřeným PPD pouze v nezbytně nutném rozsahu.

XII. Protection of confidential information

- 1) Confidential information for purposes of this Agreement means any information provided by PPD and the Sponsor relating to the Clinical Trial or its documentation; it includes, in particular, information about the structure, composition, ingredients, samples, know-how, technical procedures and processes, as well as other information, even if it is not expressly identified as confidential by PPD or the Sponsor. Confidentiality of proprietary information, publication, publicity rights, intellectual property rights and indemnification shall survive the completion of this Clinical Trial.
- 2) Confidential information does not include information which is, at the time it is delivered, considered to have been known for a long time among the expert public or which was published.
- 3) The Medical Facility and the Investigator may not make the confidential information available to third parties, or use it for a purpose other than as specified in PPD's instructions. Confidential information shall belong exclusively to PPD and the Sponsor, and shall be maintained in secrecy by the Medical Facility and the Investigator at a place assigned for such information, except in cases where the Medical Facility or the Investigator prove that the information is publicly available.
- 4) If it is necessary to make confidential information available for reasons provided by law (including but not limited to an order or requirement of a court of competent jurisdiction, administrative agency or other governmental body), the Medical Facility or the Investigator shall inform PPD of this without delay. The Parties agree to make confidential information public in cases provided by law to authorised subjects or the Ethics Commission and persons authorized

by PPD only to the extent necessary.

- 5) PPD, zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jímž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.
- 6) Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují předat PPD po ukončení klinického hodnocení všechny jim svěřené materiály, dokumenty a informace s výjimkou případů stanovených zákonem.
- 7) Smluvní strany se zavazují uschovávat veškeré dokumenty a informace týkající se finančních vyrovnání mezi smluvními stranami důvěrně a odděleně od ostatních dokumentů.
- 8) Ustanovení o důvěrnosti budou platné po dobu deseti (10) let po ukončení klinického hodnocení.
- 5) PPD, the Medical Facility and the Investigator agree to inform all persons participating in the Clinical Trial and persons to whom confidential information is made available about the duty of secrecy in accordance with this Agreement; such persons are then bound by the same duty of secrecy.
- 6) The Medical Facility and the Investigator agree to deliver to PPD, after completion of the Clinical Trial, all materials, documents and information received from PPD, except for cases provided by law.
- 7) The Parties agree to keep all documents and information concerning the financial arrangements between the Parties confidential and separate from other documents.
- 8) These confidentiality obligations shall continue until ten (10) years after completion of the Clinical Trial.

XIII.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) Výsledky klinického hodnocení, patentovatelné nebo ne, jsou výlučným vlastnictvím zadavatele. Případné patentové žádosti k vynálezům či vylepšením stávajících léčebných postupů vytvořených v průběhu nebo z výsledků klinického hodnocení budou přihlášeny na jméno **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**
- 2) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou zdravotnickým zařízením či zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Rozhodnutí o možnostech publikace je v plné zodpovědnosti zadavatele. Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují, že projednají se zadavatelem publikaci prací či ústních prezentací včetně odborných rukopisů,

XIII.

Ownership, protection, and publication of Clinical Trial results

- 1) The results of the Clinical Trial, patentable or not, are owned exclusively by the Sponsor. Any patent applications to inventions or improvements of existing medical procedures discovered in the course of or from the results of the Clinical Trial will be registered in the name of **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**
- 2) Neither the Medical Facility nor the Investigator shall publish the results of the Clinical Trial or part thereof without the Sponsor's prior written consent. Decisions about publication opportunities are fully within the Sponsor's responsibility. The Medical Facility and the Investigator agree that they will discuss publication of any publications or oral presentations, including

abstraktů, plakátů a obrazových prací o průběhu či výsledcích klinického hodnocení dle ustanovení článku XI. 5.

- 3) Zároveň má zadavatel právo vyžadovat aby jakákoliv publikace nebo prezentace týkající se práce popsané v této smlouvě uznala podporu zadavatele.
- 4) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že nesmějí vydat žádnou odbornou publikaci k objevům či hodnocenému léčivu dříve, než zadavatel podá patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků klinického hodnocení bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu.
- 5) Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou si vědomi toho, že toto klinické hodnocení se provádí na více výzkumných pracovištích. Zdravotnické zařízení a zkoušející smějí zveřejnit nebo prezentovat výsledky klinického hodnocení získané ve zdravotnickém zařízení, ale až po prvním zveřejnění nebo předvedení obsahujícím data ze všech zařízení nebo osmnáct (18) měsíců po dokončení klinického hodnocení, podle toho, který případ nastane dříve. Alespoň šedesát (60) dnů před předložením nebo předvedením rukopisu nebo jiných materiálů vztahujících se ke klinickému hodnocení vydavateli, recenzentovi nebo jiným vnějším osobám poskytnete zadavateli kopii všech takových rukopisů a materiálů a poskytnete zadavateli šedesát (60) dnů na jejich zhodnocení a okomentování. Jestliže to zadavatel vyžaduje, zdravotnické zařízení případně zkoušející vynechají před předložením nebo představením materiálů jakékoliv důvěrné informace (jiné než výsledky hodnocení) případně odloží zveřejnění o sto dvacet (120) dnů. Žádná strana této smlouvy nebude používat jméno jakékoliv jiné strany ve spojení s jakoukoliv reklamou, zveřejněním nebo propagací bez předchozího písemného povolení.

XIV.

without limitation expert manuscripts, abstracts, posters, and visual works about the course or results of the Clinical Trial with the Sponsor, as per XI.5.

- 3) In addition, the Sponsor shall have the right to require that any publication or presentation concerning the work performed hereunder acknowledges the Sponsor's support.
- 4) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that they may not issue any expert manuscript about the discoveries or the Investigational Product before the Sponsor applies for patent registration, if, given the nature of the Clinical Trial results, such application is possible.
- 5) The Medical Facility and Investigator understand that this Clinical Trial is being conducted at multiple research sites. The Medical Facility and Investigator are free to publish or present the Clinical Trial results obtained at the Medical Facility, but only after the first publication or presentation that involves the multi-center data or eighteen (18) months after the completion of the Clinical Trial, whichever is first. At least sixty (60) days prior to submitting or presenting a manuscript or other materials relating to the Clinical Trial to a publisher, reviewer, or other outside persons, you shall provide to Sponsor a copy of all such manuscripts and materials, and allow Sponsor sixty (60) days to review and comment on them. If the Sponsor requests, the Medical Facility and/or Investigator shall remove any Confidential Information (other than Trial results) prior to submitting or presenting the materials, and/or shall postpone the publication for one-hundred-twenty (120) days. No party hereto shall use any other party's name in connection with any advertising, publication or promotion without prior written permission.

XIV.

Trestní bezúhonnost

- 1) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že jemu a podle jeho nejlepších vědomostí ani žádnému jinému členu řešitelského týmu nebyl nikdy vysloven zákaz činnosti ani nebyl trestán za spáchání trestného činu, za který může být lékaři zákaz činnosti ve zdravotnictví uložen.
- 2) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že on ani žádný z členů řešitelského týmu nikdy nebyl v souvislosti s prováděním klinického hodnocení obviněn, vyšetřován ani odsouzen.
- 3) Pokud v průběhu účinnosti této smlouvy bude zkoušející nebo jiný člen studijního týmu podílející se na provádění klinického hodnocení (i) bude vyšetřován z důvodů odejmutí licence či zákazu činnosti, (ii) je mu licence odebrána nebo činnost zakázána, nebo (iii) bude provádět činnost, která by mohla k takovému odejmutí nebo zákazu vézt, budou neprodleně informovat společnost PPD.

XV.

Řešení sporů a smířčí řízení

- 1) Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí platnými zákony a předpisy České republiky.
- 2) Smluvní strany se zavazují při provádění klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit smírným jednáním obvyklým u smluvních stran.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že k projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou vyřešeny smírem podle odst. 2, jsou příslušné soudní orgány České republiky.

Clean criminal records

- 1) The Investigator represents and warrants that neither he nor, to the best of his knowledge, any other member of the Clinical Trial team, was ever prohibited from practicing or was sentenced for a crime for which a doctor may be prohibited from practicing in the medical field.
- 2) The Investigator declares that neither he nor any member of the Clinical Trial team has ever, in connection with the conduct of a Clinical Trial, been accused, investigated or convicted.
- 3) If during the term of this Agreement the Investigator or any Clinical Trial team member participating in the conduct of the Clinical Trial (i) come under investigation for debarment action or disqualification, (ii) is debarred or disqualified, or (iii) engage in any conduct or activity which could lead to any of the above mentioned disqualification or debarment actions, he shall immediately notify PPD of same.

XV.

Dispute resolution and conciliation proceedings

- 1) The Parties have agreed that the legal relationships arising under this Agreement shall be governed by the valid laws and regulations of the Czech Republic.
- 2) The Parties agree to assist each other in conducting the Clinical Trial and to resolve any disputes or differences of opinion about work procedures and methods through their usual negotiations.
- 3) The Parties take note of and agree that any disputes which are not settled through cooperation pursuant to par. 2 shall come under the jurisdiction of the courts of the Czech Republic.

XVI.
Finanční vyrovnání

- 1) Zdravotnické zařízení bere na vědomí a souhlasí s tím, že platby za subjekty hodnocení v tomto klinickém hodnocení jsou přebírány společností PPD od zadavatele, a tudíž že společnost PPD nebude povinná provádět platby zdravotnickému zařízení dříve, než tyto platby za subjekty hodnocení budou od zadavatele obdrženy. PPD učiní všechna dostupná opatření, aby zajistila, že tyto platby budou obdrženy od zadavatele včas
- 2) Zdravotnické zařízení je plně zodpovědné za platby třetím stranám, za krytí veškerých vlastních nákladů spojených s prováděním klinického hodnocení, včetně nákladů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na klinickém hodnocení, s výjimkou nákladů uhrazených na základě této smlouvy nebo jejího písemného dodatku.
- 3) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že společnost PPD je povinná v souladu se zákonem o správě daní a poplatků uvést v daňovém přiznání místně příslušnému Finančnímu úřadu veškeré platby, které budou z titulu této smlouvy vyplaceny.
- 4) Platby budou prováděny dle Přílohy č. 1 smlouvy.
- 5) Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že PPD uzavře separátní smlouvu se zkoušejícím týkající se závazků/výkonů zkoušejícího při provádění tohoto klinického hodnocení a že součástí této smlouvy může být přiměřená náhrada za výkony poskytnuté zkoušejícím a jeho týmem. Tato náhrada však v žádném případě nebude zdvojením náhrady poskytnuté zdravotnickému zařízení dle této smlouvy.
- 6) Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí

XVI.
Financial provisions

- 1) The Medical Facility takes into account and agrees that PPD receives the payments for Trial subjects in this Clinical Trial from a Sponsor. Thus, PPD will not be obliged to pay to the medical facility prior receipt of the payments for Trial subjects from the Sponsor. PPD undertakes to take all steps to ensure that the payments will be received from the Sponsor on time.
- 2) The Medical Facility is fully responsible for payments to third parties and paying its own expenses connected with the Clinical Trial, including costs for therapy in the event of injury to health of the Trial subjects resulting from their participation on the Clinical Trial, with the exception of expenses reimbursed on the basis of this Agreement or a written amendment to it.
- 3) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that PPD is required, in accordance with the act on taxes and fees, to report to the appropriate Financial Office all payments, which will be paid on the basis of this Agreement.
- 4) Payment will be made as set out in Appendix no. 1 hereto.
- 5) The Medical Facility acknowledges that PPD will conclude a separate agreement with the Investigator concerning the obligations/services of the Investigator in conducting this Clinical Trial and that such agreement may include fair compensation for services provided by Investigator and his team; however, in no event will such compensation duplicate the compensation made to the Medical Facility hereunder.
- 6) The Medical Facility and Investigator agree that the compensation received by the Medical Facility under this Agreement does not exceed the fair market value of the services provided, and that no payments are being provided to for

s tím, že náhrada poskytnutá zdravotnickému zařízení dle této smlouvy nepřekročí přiměřenou tržní hodnotu poskytnutých výkonů, a že žádné platby nebudou poskytnuty za účelem přimět zdravotnické zařízení případně zkoušejícího koupit nebo předepsat jakékoliv léky, zařízení nebo produkty. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí, že nebudou účtovat subjektu hodnocení, pojistiteli nebo vládním úřadům žádné položky, návštěvy, výkony nebo výdaje, které poskytuje nebo platí PPD nebo zadavatel. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí, že nebudou poskytovat jakékoliv peněžní prostředky nebo jiné hodnotné předměty jakýmkoliv vládním úředníkům nebo zástupcům za účelem nepatřičného ovlivnění činností vlády.

XVII. Finanční přiznání

Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí ve shodě s americkými regulačními požadavky, že pro každého zkoušejícího nebo spoluzkoušejícího, který je uveden na seznamu nebo určen a je přímo zapojen do léčby nebo vyhodnocení subjektů hodnocení. Zdravotnické zařízení a zkoušející ihned předloží PPD formulář finančního přiznání vyplněný a podepsaný tímto zkoušejícím nebo spoluzkoušejícím, ve kterém budou uvedeny jakékoliv příslušné účasti, které jsou v držení těchto zkoušejících nebo spoluzkoušejících a jejich partnerů/partnerek nebo nezaopatřených dětí. PPD může zadržet platby, jestliže neobdrží vyplněný formulář od každého takového zkoušejícího a spoluzkoušejícího. Zdravotnické zařízení a zkoušející zajistí, že všechny tyto formuláře budou ihned aktualizovány tak, jak je zapotřebí, aby byla zachována jejich přesnost a úplnost během klinického hodnocení a jeden (1) rok od jeho ukončení. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že vyplněné formuláře mohou být předmětem hodnocení ze strany vládních nebo regulačních orgánů, zadavatele, společnosti PPD a jejich zástupců a souhlasí s tímto hodnocení. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s poskytnutím dat z těchto finančních přiznání do USA, i když ochrana dat

the purpose of inducing the Medical Facility and/or Investigator to purchase or prescribe any drugs, devices or products. The Medical Facility and Investigator agree that they will not bill any Tiral subject, insurer, or governmental agency for any items, visits, services or expenses provided or paid for by PPD or Sponsor. The Medical Facility and Investigator further agree that they will not provide any money or item of value to any government official or representative to improperly influence government actions.

XVII. Financial Disclosure

In accordance with U.S. regulatory requirements, the Medical Facility and Invesgigator agree that, for each listed or identified investigator or subinvestigator who is directly involved in the treatment or evaluation of Trial subjects, the Medical Facility and Investigator shall promptly return to PPD a financial disclosure form that has been completed and signed by such investigator or subinvestigator, which shall disclose any applicable interests held by those investigators or subinvestigators and their spouses or dependent children. PPD may withhold payments if it does not receive a completed form from each such investigator and subinvestigator. The Medical Facility and Investigator shall ensure that all such forms are promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Clinical Trial and for one (1) year after its completion. The Medical Facility and Investigator agree that the completed forms may be subject to review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, PPD, and their agents, and they consent to such review. The Medical Facility and Investigator further consent to the transfer of such financial disclosure data to the U.S., even though data protection may not exist or be as developed in the U.S. as in one's own country.

v USA možná neexistuje nebo není tak vyvinutá jako ve vlastní zemi.

XVIII. Hodnocné léčivo

Zdravotnické zařízení a zkoušející budou používat hodnocené léčivo a jakékoliv srovnávací produkty poskytnuté ve spojení s klinickým hodnocením pouze pro účel klinického hodnocení. Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou odpovědní za zabezpečení a vyúčtování veškerého hodnoceného léčiva, zařízení a materiálů vztahujících se ke klinickému hodnocení.

XIX. Ochrana Dat

- 1) Před klinickým hodnocením a v jeho průběhu mohou zaměstnanci nebo personál zdravotnického zařízení poskytovat osobní údaje (jak je definováno příslušnými zákony o ochraně údajů) týkající se zkoušejících zaměstnanců zdravotnického zařízení nebo jiného personálu. K těmto osobním údajům mohou patřit jména, kontaktní informace, praxe, kvalifikace, publikace, resumé, dosavadní vzdělání, finanční informace, informace o pracovních výsledcích, vybavenost, kvalifikace zaměstnanců a další informace týkající se provádění klinického hodnocení zdravotnickým zařízením a/nebo zkoušejícím. Kontrolorem takových osobních údajů bude zadavatel s výjimkou situace, kdy se PPD zabývá jakýmkoliv osobními údaji dle této smlouvy jako kontrolor údajů; pak bude v rozsahu takového jednání kontrolorem takových osobních údajů PPD.
- 2) Zdravotnické zařízení a zkoušející tímto souhlasí s použitím a zpracováním svých osobních údajů a souhlasí s tím, že získají veškeré nezbytné souhlasy pro užití a zpracování osobních údajů zkoušejících, zaměstnanců a personálu zdravotnického zařízení pro následující účely:
 - a) provádění a interpretace klinického

XVIII. Investigational Product

The Medical Facility and Investigator shall use the Investigational Product and any comparator products provided in connection with the Clinical Trial solely for the purpose of the Clinical Trial. The Medical Facility and Investigator are responsible for the security and accountability of all Investigational Products, devices and Clinical Trial-related materials.

XIX. Data Privacy

- 1) Prior to and during the course of the Clinical Trial, the Medical Facility's staff/personnel may provide personal data (as defined by applicable data protection legislation) relating to its investigators, Medical Facility's staff or other personnel. Such personal data may include names, contact information, work experience, qualifications, publications, resumes, educational background, financial information, performance information, facilities, staff capabilities, and other information relating to the Medical Facility's and/or Investigator's conduct of Clinical Trial. The Sponsor would be the data controller for such personal data, except that, if PPD deals with any personal data under this Agreement in the manner of a data controller then PPD shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings.
- 2) The Medical Facility and Investigator hereby consent to the use and processing of their personal data, and agree to obtain any additional necessary consents for the use and processing of the personal data of Medical Facility's investigators, staff and personnel, for the following purposes:
 - a) the conduct and interpretation of the Trial;

hodnocení,

b) přezkoumání vládními nebo regulačními úřady, zadavatelem, společností PPD a jejich zástupci, příčleněnými organizacemi a spolupracovníky,

c) splnění právních nebo regulačních požadavků,

d) zveřejnění na www.clinicaltrials.gov a webových stránkách a databázích, které slouží srovnatelnému účelu a

e) uložení v databázích pro použití při výběru stránek v budoucích klinických hodnoceních.

Tento souhlas bude také opravňovat k poskytnutí těchto údajů do zemí jiných než Česká republika včetně avšak bez omezení Spojených států, i když ochrana údajů v těchto zemích nemusí existovat nebo být tak vyvinuta jako v České republice. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že zajistí, aby si byli zaměstnanci/personál zdravotnického zařízení vědomi toho, že jejich osobní údaje budou použity, zpracovány a uloženy pro výše uvedené účely a mohou být potenciálně poskytnuty do jiných zemí a že s tím souhlasí.

XX.

Zasílání nebezpečných předmětů a nakažlivého materiálu

Zasílání nebezpečných a nakažlivých materiálů (včetně nakažlivých vzorků od pacientů) podléhá místním, národním a mezinárodním zákonům a předpisům. Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou odpovědní za to, že zajistí, aby každý jednotlivec, který balí nebo manipuluje s jakýmkoliv nebezpečnými předměty nebo nakažlivými materiály za účelem jejich zasílání z místa provádění klinického hodnocení dodrží všechny příslušné zákony a předpisy.

XXI.

b) review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, PPD, and their agents, and affiliates and collaborators;

c) satisfying legal or regulatory requirements;

d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; and

e) storage in databases for use in selecting sites in future Clinical Trials.

Such consent shall also authorize the transfer of such data, to countries other than the Czech Republic, including without limitation the United States, even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in the Czech Republic. The Medical Facility and Investigator agree to ensure that the Medical Facility staff/personnel are aware of and consent that their personal data will be used, processed and stored for above-stated purposes and may potentially be transferred to other countries.

XX.

Shipping of Dangerous Goods and Infectious Materials

The shipment of dangerous goods and infectious materials (including infectious patient specimens) is subject to local, national, and international laws and regulations. The Medical Facility and Investigator are responsible for ensuring that each individual who packages or handles any dangerous goods or infectious materials for shipping from the site where the Trial is being conducted complies with all applicable laws and regulations

XXI..

Doba platnosti smlouvy

- 1) Tato smlouvy nabývá účinnosti dnem posledního podpisu smluvních stran a její účinnost bude trvat do ukončení klinického hodnocení nebo ukončení smlouvy dle ustanovení XXI. 2).
- 2) V následujících případech je kterákoliv ze smluvních stran oprávněna ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, která je účinná po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení smluvním stranám:
 - a) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy;
 - b) pokud některá smluvní strana provede se svými věřiteli vyrovnání nebo bude-li na její majetek prohlášen konkurs;
 - c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;
 - d) bude-li riziko pro subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno;
 - e) pokud potřebné oprávnění, ohlášení, povolení nebo souhlas nezbytné k provedení klinického hodnocení jsou revokovány, pozbudou platnosti bez příslušného prodloužení, klinické hodnocení je pozastaveno, zakázáno, nebo není zahájeno ve stanovené době od vzniku oprávnění.;
 - f) v případě, že vhodné subjekty hodnocení nejsou do klinického hodnocení zařazeny včas, takže je ohrožen dohodnutý časový rozvrh.
- 3) PPD má dále právo ukončit či přerušit klinické hodnocení a zároveň ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí účinnou po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení zkoušejícímu a zdravotnickému zařízení:

Term of the Agreement.

- 1) This Agreement will become effective on the date on which it is last signed by the parties and shall continue until completion of the Clinical Trial or until terminated in accordance with section XXI. 2)
- 2) In the following situations any of the Parties may terminate this Agreement by giving 30 days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Parties:
 - a) if any party fails to fulfil any of the provisions of this Agreement;
 - b) if any party settles with its creditors or goes into bankruptcy;
 - c) if any party loses its authorization to practice in the given field;
 - d) if the risk for Trial subjects increases disproportionately;
 - e) if a necessary authorization, notification, permit or consent necessary for conducting of the Clinical Trial is revoked, its validity expires without appropriate extension, the Clinical Trial is suspended, prohibited or is not commenced within the statutory time period from the date that the authorization arose;
 - f) in the event of an inadequate rate of adding suitable Trial subjects to the Clinical Trial which endangers the agreed time schedule.
- 3) PPD may further terminate or interrupt the Clinical Trial and at the same time terminate this Agreement by giving 30 days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Investigator and the Medical Facility for the following reasons:

- a) v případě ukončení smluvního vztahu mezi firmou PPD Development LLC nebo PPD Global Limited nebo jakoukoli jinou společností ve skupině PPD, a zadavatelem podle toho, která z těchto společností uzavřela smlouvu se zadavatelem;
- b) jestliže nábor subjektů hodnocení v řešitelském centru nebyl ukončen, avšak celkový počet subjektů hodnocení povolených pro klinické hodnocení byl již naplněn; nebo
- c) jestliže se zkoušející stane nedůvěryhodným či bude diskvalifikován z provedení klinického hodnocení (debarment and disqualification) a bude zařazen na tzv. „černou listinu“ vedenou FDA v souladu s Generic Drug Enforcement Act z roku 1992.
- 4) Smluvní strany se mohou kdykoliv dohodnout na ukončení této smlouvy písemnou dohodou o ukončení.
- 7) Okamžitě po obdržení žádosti o ukončení zastaví zdravotnické zařízení a zkoušející jak nábor dalších subjektů do hodnocení, tak v lékařsky přípustném rozsahu doprovodné procedury podstupované pacienty, kteří již do hodnocení vstoupili, a v možné míře omezí vznik dodatečných nákladů a výdajů.
- 8) Pokud společnost PPD či zadavatel získá v období plnění této smlouvy informace, které zpochybňují bezpečnost či účinnost studijního hodnoceného léčiva nebo souvisejícího produktu, a nebo pokud bude studijní hodnocené léčivo schváleno FDA, smluvní strany čestně vyjednájí modifikaci této smlouvy, jež se bude týkat (a) snížení počtu studovaných subjektů, (b) ukončení hodnocení a/nebo (c) úpravy jakýchkoli dalších příslušných ustanovení vyplývajících z této smlouvy.
- 7) Po dokončení či předčasném ukončení
- b) if the contractual relationship between PPD Development LLC or PPD Global Limited or any other company within the PPD Group, depending on which of these companies has concluded the contract with the Sponsor, and the Sponsor terminates;
- c) if the overall Clinical Trial enrolment has been met but the enrolment in the Trial Centre has not been completed yet; or
- d) if the Investigator is debarred or disqualified under the Generic Drug Enforcement Act of 1992 and is added to the „Black list“ maintained by FDA.
- 4) The Parties may terminate this Agreement by written Termination Agreement at any time.
- 5) Immediately upon receipt of a notice of termination, the Medical Facility and the Investigator shall cease entering subjects into the Clinical Trial; cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Clinical Trial, and refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.
- 6) Notwithstanding anything herein to the contrary, if during the Term of this Agreement, information becomes available to PPD or Sponsor which places the safety or efficacy of the Clinical Trial drug or related product in doubt or if the Clinical Trial drug is approved by FDA, the parties shall negotiate, in good faith, a modification of this Agreement to (i) reduce the number of subjects to be studied, (ii) terminate the Clinical Trial, and/or (iii) modify any other relevant provision of this Agreement.
- 7) Upon completion of the Clinical Trial or

klinického hodnocení jsou zdravotnické zařízení a/nebo zkoušející povini předložit společnosti PPD závěrečnou zprávu zahrnující všechny příslušné informace týkající se hodnocení tak, jak je popsáno v protokolu, včetně všech dat a studijních výsledků a rovněž jsou povini navrátit všechny informace zadavatele či společnosti PPD jejich příslušnému majiteli.

- 8) Po dokončení či předčasném ukončení hodnocení bude veškeré nepoužité hodnocené léčivo, vybavení a příslušné studijní materiály poskytnuté zdravotnickému zařízení a/nebo zkoušejícímu společností PPD či zadavatelem vráceny společnosti PPD.
- 9) Okamžitě po obdržení žádosti o ukončení zastaví zdravotnické zařízení a zkoušející jakýkoliv nábor dalších subjektů hodnocení do klinického hodnocení, budou se řídit stanovenými postupy při ukončení, zajistí, aby byly dokončeny všechny požadované postupy následného sledování a v přiměřené míře omezí vznik dodatečných nákladů.

XXII.

Společná a závěrečná ustanovení

- 1) Každá ze smluvních stran uznává, že jakékoli porušení prohlášení či záruk kdykoli po dobu platnosti této smlouvy představuje v každém případě porušení této smlouvy se všemi důsledky zakotvenými v českých právních předpisech pro případ neplnění závazků plynoucích z této smlouvy příslušnou stranou. Porušením prohlášení či záruky se míní, že toto prohlášení nebo záruka není pravdivá, úplná nebo správná.
- 2) Vztahy neupravené touto smlouvou se řídí zákonem č. 513/1991 Sb., obchodní zákoník, ve znění pozdějších předpisů, zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve

earlier termination thereof, Medical Facility and/or Investigator shall prepare and forward a final report containing all relevant information for the Clinical Trial as described in the Protocol, including all data and Clinical Trial results to PPD, and shall return all PPD and Sponsor Information, as defined herein, to its respective owner.

- 8) Upon completion of the Clinical Trial or early termination thereof, all unused Investigational Product, compounds, devices and related Clinical Trial materials furnished to Medical Facility and/or Investigator by or on behalf of Sponsor or PPD shall be returned to PPD.
- 9) Upon receipt of notice of termination, the Medical Facility and Investigator shall immediately cease any Trial subject recruitment, follow the specified termination procedures, ensure that any required Trial subject follow-up procedures are completed, and make all reasonable efforts to minimize further costs

XXII.

Closing provisions

- 1) Each of the Parties acknowledge that any breach of representations or warranties at any time during the validity of this Agreement represents in any case a breach of this Agreement with all consequences provided for in Czech law for the case of failure to fulfil obligations under this Agreement. Breach of a representation or a warranty means that the representation or warranty is not true, complete or correct.
- 2) Relationships not covered by this Agreement are governed by Act. no. 513/1991 Coll., of the Commercial Code, as amended, Act. no. 378/207 Coll., on pharmaceuticals, as amended and Decree no. 226/2008 Coll., on good clinical practice and conditions for clinical studies, as amended.

znění pozdějších předpisů.

- 3) Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami. Tato smlouva je závazná pro smluvní strany, jakož i pro jejich právní nástupce a odsouhlasené postupníky.
 - 4) Smluvní strany nesmí tuto smlouvu postoupit bez předchozího písemného souhlasu ostatních smluvních stran. Společnost PPD může však postoupit tuto smlouvu zadavateli.
 - 5) Jakékoli vzdání se práva či shovívavost kterékoli smluvní strany v souvislosti s porušením některého ustanovení této smlouvy neznámá vzdání se práva v souvislosti s jakýmkoli dalším porušením této smlouvy.
 - 6) Smluvní strany se zavazují, že dodrží všechna ustanovení této smlouvy, která trvají déle než platnost smlouvy, i po skončení tohoto klinického hodnocení.
 - 7) S výjimkou tohoto prohlášení, společnost PPD a zadavatel neposkytují žádné, ať přímé či implicitní záruky týkající se tohoto klinického hodnocení, studijního hodnoceného léčiva a materiálu či postupu, včetně jakýchkoli garancí obchodovatelnosti či použitelnosti pro určité účely. S výjimkou tohoto prohlášení, společnost PPD a zadavatel nebudou odpovědní za jakékoli trestní, nepřímé a jiné škody způsobené v důsledku tohoto klinického hodnocení zdravotnickým zařízením, zkoušejícím nebo třetí osobou.
 - 8) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž jeden obdrží zdravotnické zařízení, jeden zkoušející a jeden PPD.
 - 9) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě.
- 3) This Agreement is valid and effective upon its signature by all Parties. This Agreement shall be binding upon the Parties, their successors and permitted assignees.
 - 4) This Agreement may not be assigned or transferred by any of the parties without the prior written consent of the other parties to this Agreement. PPD may however assign this Agreement to Sponsor or an affiliate of Sponsor.
 - 5) Any waiver or forbearance by any party with respect to a breach of any provision of this Agreement shall not be deemed to constitute a waiver with respect to any subsequent breach of any provision hereof.
 - 6) The parties agree that they will observe all the provisions of this Agreement, which last longer than the term of the Agreement, even after termination of the Clinical Trial.
 - 7) Except as expressly stated herein, PPD and Sponsor make no warranties, expressed or implied, with respect to the Clinical Trial, the Investigational Product or any materials or processes provided hereunder, including without limitation any warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. Except as expressly stated herein, PPD and Sponsor shall not be liable for any consequential, punitive, indirect, or other damages suffered by Medical Facility or Investigator or any others as a result of the Clinical Trial.
 - 8) This Agreement is made in three copies, of which the Medical Facility, the Investigator and PPD shall receive one copy.
 - 9) Changes and supplements to this Agreement may be made only by written addenda to this Agreement.

- 10) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí smlouvy má přednost česká verze.
- 10) In the case of any discrepancy between the Czech and the English versions of the Agreement, the Czech version shall prevail.

Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy
připojují smluvní strany své podpisy.

In witness of their consent to this Agreement,
the Parties have signed below.

PPD: _____

Datum/date: _____

Zdravotnické zařízení/ Medical Facility: _____

Ing. Eduard Reichelt

Datum/date: _____

Zkoušející/ Investigator: _____

XXX

Datum/date: _____

Seznam příloh k této smlouvě:

Příloha č. 1: Rozpis plateb
XXX

List of appendices to this Agreement:

Appendix no. 1: Payment Schedule
XXX

**DODATEK 1 k SMLOUVĚ o klinickém
hodnocení**

**AMENDMENT 1 TO
AGREEMENT on Clinical Trial**

Tento dodatek 1 k smlouvě („dodatek 1“)

This Amendment 1 to Agreement
("Amendment 1")

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077

DIČ: CZ63671077

(“PPD”) konající jménem zadavatele jako nezávislý dodavatel

Company ID no.: 63671077

Tax ID no.: CZ63671077

(“PPD”), acting on its behalf and as an independent contractor on behalf of Sponsor,

A

and

Krajská zdravotní a.s.,

se sídlem Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Česká republika, zastoupená Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem, Místo provozovny **Nemocnice Teplice, o.z.**, se sídlem na adrese Duchcovská 53, 415 05 Teplice, Česká republika.

Krajska zdravotní a.s.,

with registered address at Socialni pece 3316/12A, 401 13 Usti nad Labem, Czech Republic, represented by the Director Ing. Eduard Reichelt. Place of business is **Nemocnice Teplice, o.z.**, with registered address Duchcovska 53, 415 05 Teplice, Czech Republic.

IČ: 25488627

DIČ: CZ25488627

(„poskytovatel“)

Company ID no.: 25488627

Tax ID no: CZ25488627

(“Institution”)

a

and

XXX

bytem XXX

XXX

residing XXX

r. č.: XXX

(„zkoušející“)

Birth ID no.: XXX

(“Investigator”)

je doplňkem smlouvy mezi PPD, poskytovatelem a zkoušejícím, která byla plně podepsaná dne 7.8. 2012 („smlouva“).

shall be an amendment to that certain Agreement between PPD and Institution/Investigator dated 7.8. 2012 (“Agreement”).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

WITNESSETH

VZHLEDEM K TOMU, že PPD, poskytovatel a zkoušející uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel a zkoušející poskytují PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. XXX (“klinické hodnocení”); a

WHEREAS, PPD, Institution and Investigator have entered into the Agreement pursuant to which Institution and Investigator provide certain clinical trial services to PPD related to Sponsor’s study with protocol number XXX (“Study”); and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto dodatku,

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Na základě posledního dodatku protokolu (verze XXX datovaného 06 února 2015) rozpočet klinického hodnocení bude změněn následovně:

1. Due to the latest protocol amendment (version XXX dated 06-Feb-2015), the study budget will be modified as follows:

Existující rozpočet v příloze 1 smlouvy bude doplněn rozpočtem níže:

The existing Budget in Appendix 1 to the Agreement will be added with the Budget below:

XXX

NA DUKAZ UVEDENÉHO, dolu podepsaný uzavírají tenhle dodatek 1 ke dni posledního podpisu smluvních stran.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 1 as of the day of the last signature of Parties.

PPD Czech Republic, s.r.o. / PPD Czech Republic, s.r.o.

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

POSKYTOVATEL / INSTITUTION

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

ZKOUŠEJÍCÍ / INVESTIGATOR

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _XXX

Datum / Date: _____

**DODATEK 2 k SMLOUVĚ o klinickém
hodnocení**

**AMENDMENT 2 TO
AGREEMENT on Clinical Trial**

Tento dodatek 2 k smlouvě („dodatek 2“)

This Amendment 2 to Statement of Agreement
("Amendment 2")

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077

DIČ: CZ63671077

(“PPD”) konající jménem zadavatele jako nezávislý dodavatel

Company ID no.: 63671077

Tax ID no.: CZ63671077

(“PPD”), acting on its behalf and as an independent contractor on behalf of Sponsor,

A

and

Krajská zdravotní a.s.,

se sídlem Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Česká republika, zastoupená Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem, Místo provozovny **Nemocnice Teplice, o.z.**, se sídlem na adrese Duchcovská 53, 415 05 Teplice, Česká republika.

Krajska zdravotní a.s.,

with registered address at Socialni pece 3316/12A, 401 13 Usti nad Labem, Czech Republic, represented by the Director Ing. Eduard Reichelt. Place of business is **Nemocnice Teplice, o.z.**, with registered address Duchcovska 53, 415 05 Teplice, Czech Republic.

IČ: 25488627

DIČ: CZ25488627

(„poskytovatel“)

Company ID no.: 25488627

Tax ID no: CZ25488627

(“Institution”)

a

and

XXX,

bytem XXX

XXX,

residing XXX

r. č.: XXX

(„zkoušející“)

Birth ID no.: XXX

(“Investigator”)

je doplňkem smlouvy mezi PPD, poskytovatelem a zkoušejícím, která byla plně podepsaná dne 7.8. 2012 („smlouva“).

shall be an amendment to that certain Statement of Agreement between PPD and Institution and Investigator dated 7.8. 2012 Agreement”).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

VZHLEDEM K TOMU, že PPD, poskytovatel a zkoušející uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel a zkoušející poskytují PPD a zadavateli určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. XXX (“klinické hodnocení”); a

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto dodatku,

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku a s úmyslem být jím právně vázány takto:

1. Na základě posledního dodatku protokolu (verze XXX datovaného 23 března 2016) rozpočet klinického hodnocení bude změněn následovně:

Jestvujícím rozpočet v příloze 1 doplněný dodatkem č. 1 smlouvy bude vymazán a v celku nahrazen rozpočtem níže:

XXX

2. Dodatek 2 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně dodatku 2.
3. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy a tohoto dodatku 2 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto dodatku 2
4. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto dodatku 2 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve smlouvě.

WITNESSETH

WHEREAS, PPD, Institution and Investigator have entered into the Agreement pursuant to which Institution and Investigator provide certain clinical trial services to PPD and Sponsor related to Sponsor’s study with protocol number XXX (“Study”); and

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Due to the latest protocol amendment (version XXX dated 23-Mar-2016), the study budget will be modified as follows:

The budget table in Appendix 1 added to existing budget with Amendment no. 1 shall be deleted and replaced with budget table below:

2. Upon execution, this Amendment 2 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.
3. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 2 the terms of this Amendment 2 shall govern and control.
4. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

NA DUKAZ UVEDENÉHO, dolu podepsaný uzavírají tenhle dodatek 2 ke dni posledního podpisu smluvních stran.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 2 as of the day of the last signature of Parties.

PPD Czech Republic, s.r.o.

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

INSTITUTION

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

INVESTIGATOR

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Datum / Date: _____

**DODATEK 3 ke SMLOUVĚ o klinickém
hodnocení**

**AMENDMENT 3 to
AGREEMENT on Clinical Trial**

Tento dodatek 3 ke smlouvě („dodatek 3“)

This Amendment 3 to Statement of Agreement
("Amendment 3")

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdličková, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077

DIČ: CZ63671077

(“PPD”) konající jménem zadavatele jako nezávislý dodavatel

Company ID no.: 63671077

Tax ID no.: CZ63671077

(“PPD”), acting on its behalf and as an independent contractor on behalf of Sponsor,

A

and

Krajská zdravotní a.s.,

se sídlem Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Česká republika, zastoupená Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem, Místo provozovny **Nemocnice Teplice, o.z.**, se sídlem na adrese Duchcovská 53, 415 05 Teplice, Česká republika.

Krajská zdravotní a.s.,

with registered address at Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Czech Republic, represented by the Director Ing. Eduard Reichelt. Place of business is **Nemocnice Teplice, o.z.**, with registered address Duchcovská 53, 415 05 Teplice, Czech Republic.

IČ: 25488627

DIČ: CZ25488627

(„poskytovatel“)

Company ID no.: 25488627

Tax ID no: CZ25488627

(“Institution”)

a

and

XXX,

bytem XXX

XXX,

residing XXX

r. č.: XXX

(„zkoušející“)

Birth ID no.: XXX

(“Investigator”)

je doplňkem smlouvy mezi PPD, poskytovatelem a zkoušejícím, která byla plně podepsaná dne 7. srpna 2012, dodatku 1 ke smlouvě, který byl plně podepsán dne 28.

shall be an amendment to that certain Statement of Agreement between PPD, Institution and Investigator dated 7th August 2012, Amendment 1 to Agreement dated 28th

července 2015 a dodatku 2 ke smlouvě, který byl plně podepsán dne 19. října 2016 („smlouva“).

July 2015 and Amendment 2 to Agreement dated 19th October 2016 (“Agreement”).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

WITNESSETH

VZHLEDEM K TOMU, že PPD, poskytovatel a zkoušející uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel a zkoušející poskytují PPD a zadavateli určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. XXX (“klinické hodnocení”); a

WHEREAS, PPD, Institution and Investigator have entered into the Agreement pursuant to which Institution and Investigator provide certain clinical trial services to PPD and Sponsor related to Sponsor’s study with protocol number XXX (“Study”); and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto dodatku,

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Na základě posledního dodatku protokolu (verze XXX datovaného 3. srpna 2018) budou do tabulky plateb – další procedury klinického hodnocení doplněna následující vyšetření:

1. Due to the latest protocol amendment (version XXX dated 3-Aug-2018), following shall be added to the study Payment Table – Additional procedures:

XXX

Veškeré faktury za pod studii musí být zaslány separátně a musí být jednoznačně označeny jako faktury pro pod studii.

All invoices regarding sub-study must be submitted for payment separately and must be clearly marked with such information.

2. Článek III, bod 3 smlouvy bude vymazán a nahrazen textem níže:

2. Article III, section 3 of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with text below:

Klinické hodnocení nebude v řešitelském centru zahájeno dříve než vejde v platnost tato smlouva a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Zařazování subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude zahájeno po podpisu této smlouvy a ukončeno do XXX. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je do XXX.

The Clinical Trial will not be started in the Trial Centre before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Trial subjects for the Clinical Trial will begin after the execution of this agreement and will be completed by XXX. The entire Clinical Trial is planned to be conducted until XXX.

3. Článek I, bod 1 smlouvy bude vymazán a nahrazen textem níže:

3. Article I, section 1 of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with text below:

The subject of the Agreement is the clinical

Předmětem smlouvy je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku **XXX** (dále jen “**hodnocené léčivo**”) (dále jen “**klinické hodnocení**”), které provádí PPD jako nezávislý subjekt ve prospěch farmaceutické firmy **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Švýcarsko, zastoupené v rámci EU společností **Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Německo** (plná moc tvoří přílohu č. 3), která je výrobcem hodnoceného léčiva, (dále jen “**žadavatel**”) podle protokolu č.: **XXX** s názvem: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of XXX in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, který je přílohou č. 8 této smlouvy a podrobně popisuje činnosti prováděné v rámci klinického hodnocení a rozdělení zodpovědností mezi smluvní strany.

4. Dodatek 3 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně dodatku 3.

5. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy, dodatku 1, dodatku 2 a tohoto dodatku 3 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto dodatku 3.

6. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto dodatku 3 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve smlouvě.

evaluation of the Investigational Product **XXX** (further, the “**Investigational Product**”) (further, the “**Clinical Trial**”), which PPD is conducting as an independent contractor for the benefit of a pharmaceutical company, **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland, represented in the European Union by **Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Germany** (the POA forms Appendix no. 3), which is the producer of the Investigational Product (further, the “**Sponsor**”) pursuant to protocol number **XXX** and title: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of XXX in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, which is in Appendix no. 8 to this Agreement and describes in detail the activities conducted in the Clinical Trial and the division of responsibilities among Parties.

4. Upon execution, this Amendment 3 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.

5. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement, Amendment 1, Amendment 2 and this Amendment 3 the terms of this Amendment 3 shall govern and control.

6. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

NA DŮKAZ UVEDENÉHO, níže podepsaní uzavírají tento dodatek 3 ke dni posledního podpisu smluvních stran.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 3 as of the day of the last signature of Parties.

PPD Czech Republic, s.r.o.

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

INSTITUTION

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

INVESTIGATOR

Podpis / By: _____

Jméno / Name: XXX

Datum / Date: _____