



SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

CONTRACT OF THE CARRYING OUT OF CLINICAL ASSESSMENT

Klinické hodnocení: AM-125-CL-18-01

„Multicentrické, randomizované, kontrolované klinické hodnocení fáze 2 k posouzení přípravku AM-125 při léčbě akutního periferního vertiga po resekcii vestibulárního schwannomu (TRIVERS)“

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha,
se sídlem: U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6
IČ: 61383082,
DIČ: CZ 61383082
bankovní spojení: ČNB Praha 1
číslo účtu: [REDACTED]
zastoupená: ředitelem
Prof. MUDr. Miroslavem Zavoralem, Ph.D.

dále jen „zdravotnické zařízení“
na straně jedné

a

Název: **Auris Medical AG**
Sídlo: Dornacherstrasse 210, CH-4053 Basilej,
Švýcarsko
IČ: CHE-455.709.593
DIČ: CHE-455.709.593
Bankovní spojení [REDACTED]
Zastoupená: Dr. Thomas Meyer

dále jen „zadavatel“

zastoupen

Název: **Scope International AG**
Sídlo: Konrad-Zuse-Ring 18-22, 68163 Mannheim,
Německo
IČ: HRB 9421
DIČ: DE 813 022 061
Bankovní spojení [REDACTED]
Zastoupená: Dr. Bernd Hassler

dále jen „zástupce zadavatele“
na straně druhé

Clinical assessment: AM-125-CL-18-01

„Multicenter randomized controlled phase 2 trial to evaluate AM-125 in the treatment of acute peripheral vertigo following vestibular schwannoma resection (TRIVERS)“

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha, /Central Military Hospital PRAGUE, allowance organization of the Ministry of Defence/with the registered office at: U Vojenské nemocnice 1200, Prague 6
Identification number: 61383082,
Tax ID number: CZ 61383082
bank details: ČNB Praha 1
account number [REDACTED]
**represented by: director,
Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.**

hereinafter referred to as the "health-care facility"

and

Name: **Auris Medical AG**
Registered office: Dornacherstrasse 210, CH-4053
Basel, Switzerland
Identification number: CHE-455.709.593
Tax Identification number: CHE-455.709.593
Bank details: [REDACTED]
Represented by: Dr. Thomas Meyer

hereinafter referred to as the "Contracting entity"

represented by

Name: **Scope International AG**
Registered office: Konrad-Zuse-Ring 18-22, 68163
Mannheim, Germany
Identification number: HRB 9421
Tax Identification number: DE 813 022 061
Bank details: [REDACTED]
Represented by: Dr. Bernd Hassler

hereinafter referred to as the "Contracting entity representative"

h

uzavírají podle § 1746 odst. 2 občanského zákoníku (zák. č. 89/2012 Sb.) a za podmínek níže stanovených tuto **Smlouvu o provedení klinického hodnocení (dále jen smlouva):**

I.

Předmět a účel smlouvy

- 1) Předmětem této smlouvy je provedení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku AM-125 (dále jen „**hodnocené léčivo**“) podle protokolu klinického hodnocení ve smyslu § 51 zákona o léčivech AM-125-CL-18-01 (dále jen „**protokol**“) s názvem „Multicentrické, randomizované, kontrolované klinické hodnocení fáze 2 k posouzení přípravku AM-125 při léčbě akutního periferního vertiga po resekci vestibulárního schwannomu (TRIVERS)“ (dále jen „**klinické hodnocení**“).
- 2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a zpracování klinického hodnocení.
- 3) Zkoušející jsou zaměstnanci zdravotnického zařízení a zdravotnické zařízení tímto jako zaměstnavatel uděluje v souladu s ust. § 304 odst. 1 zákona č. 262/2006 Sb., zákoníku práce, ve znění pozdějších předpisů, případně § 47 zákona č. 221/1999 Sb., zákon o vojácích z povolání ve znění pozdějších předpisů, svůj výslovný souhlas s účastí zkoušejícího na provádění klinického hodnocení dle této smlouvy.
- 4) Zdravotnické zařízení se zavazuje provádět klinické hodnocení prostřednictvím zkoušejícího, uvedeného v odstavci 1, článku III. této smlouvy. Osobu zkoušejícího lze změnit jen tehdy, nemůže-li z objektivních důvodů zkoušející klinické hodnocení provést. Zdravotnické zařízení je povinno změnu v osobě zkoušejícího bez odkladu zadavateli oznámit a zároveň je povinno zajistit splnění všech kvalifikačních požadavků zadavatele.
- 5) Odvolání souhlasu uděleného dle odstavce 3 musí mít písemnou formu a musí být doručené zkoušejícímu současně s ukončením dohody o provedení práce / dohody o pracovní činnosti a též zadavateli. Odvolání nabývá účinnosti

conclude pursuant to §.1746 subsec. 2 of the Civil Code (Act No. 89/2012 Sb. (Coll.)), and under the conditions laid down below this Clinical Study Contract (**hereinafter referred to as the contract**):

I.

Subject-matter and purpose of the contract

- 1) The subject-matter of this contract shall be the carrying out of clinical assessment of a humane medicinal preparation AM-125 (hereinafter referred to as the "**assessed drug**") according to the record of clinical assessment within the meaning of s. 51 of the Drugs Act AM-125-CL-18-01 (hereinafter referred to as the "**record**") entitled "Multicenter randomized controlled phase 2 trial to evaluate AM-125 in the treatment of acute peripheral vertigo following vestibular schwannoma resection (TRIVERS)" (hereinafter referred to as the "**clinical assessment**").
- 2) Purpose of the contract is to stipulate conditions for the carrying out of the clinical assessment and to define rights and obligations of the contracting parties for the course and processing of the clinical assessment.
- 3) Examiners shall be employees of the health-care facility, and the health-care facility as the employer hereby grants in accordance with the provision of s. 304 subsec. 1 of Act no. 262/2006 Sb. (Coll.), Labour Code, as amended by subsequent regulations, or s. 47 of Act no. 221/1999 Sb. (Coll.), Regular Soldiers Act, as amended by subsequent regulations, its express consent with the participation of the examiner in the carrying out of the clinical assessment under this contract.
- 4) The health-care facility undertakes to carry out the clinical assessment through the examiner mentioned in cl. 1, article III hereof. The person of the examiner may be changed only if the examiner cannot carry out the clinical assessment for objective reasons. The health-care facility shall be obliged to inform the contracting entity of the change in the person of the examiner without delay ensuring that all qualification requirements imposed by the Contracting entity are met.
- 5) Revocation of the consent awarded according to cl. 3 must be made in writing and must be delivered to the examiner concurrently with the termination of the agreement to complete a job / agreement to perform work and also to the

doručením zkoušejícímu nebo spoluzkoušejícímu a dále musí být nahrazeni rovnocenným nástupcem.

- 6) Plnění povinností hlavního zkoušejícího a spoluzkoušejících (dále jen zkoušející) stanovených touto smlouvou zajistí zdravotnické zařízení jako jejich zaměstnavatel v rámci pracovněprávních vztahů. Zdravotnické zařízení odpovídá za plnění povinností zkoušejícího. Zdravotnické zařízení se zavazuje do 14 dnů ode dne uzavření této smlouvy uzavřít se zkoušejícím «Dohodu o provedení práce/dohodu o pracovní činnosti», která zkoušejícího zaváže k plnění povinností zejména dle právních předpisů uvedených v článku IV. této smlouvy.

II.

Vyžádání povolení a souhlasu k zahájení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) vydaného dne 03.06.2019 pod č.j. 56053/2019 a souhlasného stanoviska etické komise ÚVN. *V případě multicentrického hodnocení též souhlasné stanovisko multicentrické etické komise (dále jen MEK).*
- 2) Zadavatel je zodpovědný za předložení žádosti o ohlášení klinického hodnocení SÚKL, za předložení žádosti o vydání stanoviska etické komise ÚVN, (*příp. stanoviska multicentrické etické komise*) a za komunikaci a poskytování součinnosti výše uvedeným institucím.
- 3) Kopie stanovisek a povolení/ohlášení vydaných podle odst. 1 čl. II., této smlouvy budou uloženy u zdravotnického zařízení a zadavatele v dokumentaci o provedení klinického hodnocení a v příloze smlouvy.

III.

Místo a doba provedení klinického hodnocení a zdravotnické zařízení

contracting entity. The revocation shall become effective upon delivery thereof to the examiner or the co-examiner and appropriate replacement by an equally qualified successor, as applicable.

- 6) Fulfillment of obligations of the main examiner and co-examiner (hereinafter referred to as examiners) stipulated by this contract shall be ensured by the health-care facility as their employer within the scope of employment relations. The health-care facility shall be liable for the fulfilment of the examiner's obligations. The health-care facility undertakes to conclude within 14 days from the conclusion hereof an «agreement to complete a job / agreement to perform work» on the basis of which the examiner will undertake to perform obligations especially pursuant to legal regulations given in article IV. hereof.

II.

Requesting permission and consent to commence clinical assessment

- 1) The clinical assessment will be carried out on the basis of permission of the State Institute for Drug Control (hereinafter referred to as SÚKL) issued on 03.06.2019 under ref.no. 56053/2019 and consenting opinion of the ethical commission of ÚVN. *In case of a multicentric assessment, also a consenting opinion of the multicentric ethical commission (hereinafter referred to as MEK).*
- 2) The contracting entity shall be liable for submission of an application for notification of clinical assessment to SÚKL, for submission of an application for issuance of an opinion to the ethical commission of ÚVN, (*or the opinion of the multicentric ethical commission*) and for communication and provision of cooperation with the above-mentioned institutions.
- 3) Copies of opinions and permissions/notifications issued according to cl. 1 article II hereof will be kept by the health-care facility and the contracting entity in documentation of the carrying out of clinical assessment and in the annex to the contract.

III.

Place and period of the carrying out of the clinical assessment and health-care facility

- 1) Clinical assessment will be carried out solely in

1) Klinické hodnocení bude provedeno výhradně ve zdravotnickém zařízení, zejména na Klinice otorhinolaryngologie a maxilofaciální chirurgie 3. LF UK a ÚVN (dále jen odborné pracoviště) v čele se zkoušejícím [REDACTED], který je odpovědný za klinické hodnocení v rozsahu odpovědnosti hlavního zkoušejícího podle § 52 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších změn a doplňků a který při provádění klinického hodnocení spolupracuje se zkoušejícími ve smyslu odstavce 6 článku I. této smlouvy. Zkoušející zodpovídá jako hlavní zkoušející za jím pověřené spolupracovníky, kteří se podílejí na provádění klinického hodnocení. Všechny osoby podílející se na provádění klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy, jsou povinny dodržovat podmínky klinického hodnocení podle této smlouvy. Zdravotnické zařízení je povinno učinit veškeré kroky k tomu, aby informovalo každou osobu podílející se na provádění klinického hodnocení o povinnostech vyplývajících z obecně závazných právních předpisů a této smlouvy. Součástí čestného prohlášení musí být výslovný souhlas a závazek takovýchto osob postupovat při jejich účasti na klinickém hodnocení podle obecně závazných právních předpisů a této smlouvy.

2) Zdravotnické zařízení se zavazuje písemně informovat zadavatele, o plánovaném datu skončení pracovního poměru zkoušejícího u zdravotnického zařízení, a to nejpozději do 5 pracovních dnů ode dne, kdy se o dané skutečnosti dozví, a dále se zavazuje poskytnout zadavateli potřebnou součinnost při řešení vzniklé situace.

3) Klinické hodnocení bude prováděno v době přibližně od července 2019 do prosince 2020 (podrobný harmonogram klinického hodnocení je uveden v protokolu).

IV.

Základní podmínky pro zpracování klinického hodnocení

1) Zdravotnické zařízení se zavazuje provést a zdokumentovat prostřednictvím zkoušejícího klinické hodnocení a poskytovat služby v souvislosti s provedením klinického hodnocení zejména za podmínek a v souladu s touto smlouvou a s/se:

the health-care facility, especially at Klinika otorhinolaryngologie a maxilofaciální chirurgie 3. LF UK a ÚVN (hereinafter referred to as specialized workplace) headed by the examiner [REDACTED] who is responsible for clinical assessment to the extent of liability of the main examiner pursuant to s. 52 subsec. 2 of Act no. 378/2007 Sb. (Coll.), providing for drugs and alteration of some related acts, as subsequently altered and amended, and who cooperates with the examiners in the course of the carrying out of the clinical assessment within the meaning of cl. 6 article I. hereof. The examiner shall be responsible as the main examiner for coworkers authorized by him who take part in the carrying out of the clinical assessment. All persons taking part in the carrying out of the clinical assessment within the meaning hereof shall be obliged to observe conditions of the clinical assessment under this contract. The health-care facility shall be obliged to take all measures to inform every person involved in the carrying out of the clinical assessment of duties arising out of generally binding legal regulations and this contract. An express consent and obligation of such persons to proceed in the participation in the clinical assessment pursuant to generally binding legal regulations and this contract must be part of a statutory declaration.

2) The health-care facility undertakes to inform the contracting entity in writing of the planned date of termination of employment relationship of the examiner with the health-care facility within 5 working days at the latest from the date it has learnt of such a fact, and further, it undertakes to provide the contracting entity with necessary cooperation in dealing with the situation arisen.

3) Clinical assessment will be carried out from approximately July 2019. to December 2020 (detailed time schedule of the clinical assessment is given in the record).

IV.

Basic conditions for the processing of the clinical assessment

1) The health-care facility undertakes to carry out and document clinical assessment through the examiner and to provide services in connection with the carrying out of the clinical assessment, especially under conditions and in accordance with this

a) obecně závaznými právními předpisy České republiky (dále jen „**ČR**“), zejména zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších změn a doplňků (dále jen „**zákon o léčivech**“), **zákonem o zdravotních službách** č. 372/2011 Sb., vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších změn a doplňků (dále jen „**vyhláška o správné klinické praxi**“ a vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv, ve znění pozdějších změn a doplňků (dále jen „**vyhláška o správné laboratorní praxi**“), všechny osoby podílející se na klinickém hodnocení jsou povinny dodržovat pravidla správné klinické praxe, a jsou povinny postupovat podle pokynů Evropské komise, Evropské lékové agentury a upřesňujících pokynů Státního ústavu pro kontrolu léčiv ve smyslu ust. § 56 odst. 13 zákona o léčivech. Klinická hodnocení humánních léčivých přípravků musí být dále prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými předpisy Evropských společenství, zejména směrnici Komise 2005/28/ES, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků;

b) písemným vyjádřením Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) o povolení klinického hodnocení, které podle zákona o léčivech podléhá povolení, a stanovisky a podmínkami etické komise;

c) specifikacemi stanovenými v této smlouvě, v protokolu a dalších dokumentech vydaných

contract and with:

a) generally binding legal regulations of the Czech Republic (hereinafter referred to as the "**CR**") especially with Act on Pharmaceuticals No. 378/2007 Coll., providing for drugs and alteration of some related acts, as subsequently altered and amended (hereinafter referred to as the "**Act on Pharmaceuticals**"), Decree of the Ministry of Health and Ministry of Agriculture on good clinical practice and detailed conditions of clinicals trials on medicinal products No. 226/2008 Coll., (hereinafter referred to as the "**Regulation for correct clinical practice**"), Act No. 372/2011 Coll., on health services and the terms and conditions for the providing of such services (**Health Services Act**), and Regulation of the Ministry of Health and Ministry of Agriculture no. 86/2008 Coll., providing for determination of principles of correct laboratory practice in the area of drugs, as subsequently altered and amended (hereinafter referred to as the "**Regulation for correct laboratory practice**"), all persons involved in the clinical assessment shall be obliged to observe rules of correct clinical practice, and shall be obliged to proceed according to instructions of the European Commission, European Medicines Agency, and specifying instructions of the State Institute for Drug Control within the meaning of the provision of s. 56 subsec. 13 of the Drugs Act. Clinical assessments of humane medicinal preparations must be further carried out in accordance with ethical principles stipulated by regulations of the European Communities, particularly by Commission Directive 2005/28/EC establishing principles and detailed instructions for correct clinical practice relating to assessed humane medicinal preparations and also requirements for permission of production or importation of such preparations;

b) written statement of the State Institute for Drug Control (SÚKL) on permission of the clinical assessment which is subject - under the Drugs Act - to permission, and opinions and conditions of the ethical commission;

c) specifications stipulated herein, in the record and other documents issued by the contracting entity which constitute a part of this contract. Possible changes in the record

zadavatelem, které jsou součástí této smlouvy. Případné změny protokolu musí být schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a etickou komisí a neodkladně po schválení sděleny hlavnímu zkoušejícímu. Písemný souhlas výše uvedených institucí musí být součástí dokumentace o provedení klinického hodnocení zdravotnického zařízení a zadavatele;

d) «Souborem informací pro zkoušejícího nazvaným Investigator Brochure (AM-125) a jeho případnými dodatky, které obsahují veškeré v současné době známé informace o hodnoceném léčivu a jeho vlastnostech a Souhrnem údajů o přípravku (SPC - Betavert N)». «Soubor informací pro zkoušejícího a Souhrn údajů o přípravku» předá zadavatel zdravotnickému zařízení a bude připojen k dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Případné změny v «Souboru informací pro zkoušejícího a v jeho dodatcích a Souhrnu údajů o přípravku» předloží zadavatel etické komisí a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL);

e) Směrnicí o správné klinické praxi vydanou 1. 5. 1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (včetně errat zahrnutých po ukončení Kroku 4 harmonizačního procesu ze září 1997) a zavedením její části E6 v EU a EEA 17. ledna 1997 (směrnice CPMP č. CPMP/ICH/135/95) a v souladu s Helsinskou deklarací (přijatou na 18. zasedání Světové lékařské asociace v roce 1964, ve znění pozdějších dodatků);

f) v souladu s Obecným nařízením o ochraně osobních údajů (GDPR) a zákonem č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů, ve znění pozdějších změn a doplňků.

2) Zdravotnické zařízení se prostřednictvím zkoušejícího dále zavazuje:

a) v případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení před dokončením všech úkolů stanovených protokolem neprodleně informovat subjekty klinického hodnocení a zajistit jejich další léčbu a sledování jejich

may be made only with the consent of the contracting parties, such changes must be approved by the State Institute for Drug Control (SÚKL) and ethical commission. Written consent of the above-mentioned institutions must be part of documentation on the carrying out of the clinical assessment of the health-care facility and the contracting entity.

d) «Set of information for the examiner entitled Investigator Brochure (AM-125) and its possible amendments which contain all information currently known about the assessed drug and its features a Summary of data about the preparation (SPC - Betavert N)». «Set of information for the examiner and Summary of data about the preparation» shall be handed over by the contracting entity to the health-care facility and will be attached to documentation on the carrying out of the clinical assessment. The ethical commission shall be informed and the State Institute for Drug Control (SÚKL) shall be asked for consideration of any possible changes in the «Set of information for the examiner and in its amendments and Summary of data about the preparation» by the contracting entity;

e) Directive for correct clinical practice issued on 1/ 5/ 1996 by the International Conference on Harmonization (including errata included upon termination of Step 4 of the harmonization process from September 1997) and implementation of its part E6 in the EU and EEA on 17 January 1997 (directive CPMP no. CPMP/ICH/135/95), as amended and in accordance with the Declaration of Helsinki (adopted at the 18th meeting of the World Medical Association in 1964, as subsequently amended);

f) in accordance with GDPR and Act no. 110/2019 Coll., providing for protection of personal data, as subsequently altered and amended.

2) Further, the health-care facility undertakes through the examiner:

a) in case of suspension or early termination of the clinical assessment before completion of all tasks stipulated by the record, to immediately inform the persons under the clinical assessment and procure their further treatment and monitoring of their medical condition;

- zdravotního stavu;
- b) v případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení zdravotnickým zařízením bez předchozího souhlasu zadavatele neprodleně informovat zadavatele, zdravotnické zařízení, Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) a etickou komisi a dále poskytnout zadavateli, zdravotnickému zařízení a etické komisi podrobnou písemnou zprávu o důvodech takového přerušení či předčasného ukončení.
- 3) Smluvní strany se zavazují bezvýhradně dodržet podmínky ochrany subjektů hodnocení upravené v ust. § 52 zákona o léčivech, zejména pak zajistit, že práva, bezpečnost a kvalita života subjektu hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti.
- 4) Zadavatel se zavazuje:
- a) poskytnout zdravotnickému zařízení hodnocená léčiva bezplatně v dostatečném množství a kvalitě tak, aby mohlo být klinické hodnocení provedeno podle protokolu. Hodnocená léčiva musí být charakterizována přiměřeně stupni jejich vývoje, chráněna vymezením vhodné doby, teploty a dalších podmínek pro jejich uchovávání a v případě potřeby určeny i postupy pro konečnou úpravu hodnocených léčiv před podáním subjektům a pomůcky pro jejich aplikaci, musí být stabilní po celou dobu jejich používání a balena tak, aby byla chráněna před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání a řádně označena a případně kódována;
- b) dodat všechna hodnocená léčiva výhradně do nemocniční lékárny ÚVN Praha. Porušení této povinnosti se posuzuje jako zvláště závažné porušení smlouvy, na základě kterého může zdravotnické zařízení smlouvu vypovědět;
- c) pokud jsou v průběhu klinického vývoje hodnoceného léčiva provedeny významné změny lékové formy, zajistí zadavatel před použitím nové lékové formy v klinickém hodnocení údaje o nové lékové formě potřebné k posouzení, zda a do jaké míry provedené
- b) in case of suspension or early termination of the clinical assessment by the health-care facility without a prior consent of the contracting entity, to immediately inform the contracting entity, health-care facility, State Institute for Drug Control (SÚKL) and ethical commission, and further, to provide the contracting entity, the health-care facility and the ethical commission with a detailed written report on reasons of such suspension or early termination.
- 3) The contracting parties undertake to unreservedly observe conditions of protection of the persons under assessment regulated in the provision of s. 52 of the Drugs Act, particularly to ensure that rights, safety, and quality of the life of the person under assessment always prevail over interests of science and the society.
- 4) The contracting entity undertakes:
- a) to provide the health-care facility with assessed drugs free of charge in a sufficient amount and quality so that clinical assessment may be carried out according to the record. The assessed drugs must be characterized proportionately to the level of their development, protected by defining an appropriate period, temperature, and other conditions for the keeping thereof, and in case of necessity there must be also defined procedures for the final treatment of the assessed drugs before they are administered to the persons under assessment, and aids for the administration thereof, they must be stable for the whole period of the use thereof, and packed in the way they are protected from contamination and deterioration during transportation and keeping, and duly designated and or coded;
- b) to deliver all the assessed drugs solely to the hospital pharmacy of ÚVN Prague. Breach of such obligation shall be assessed as extremely serious breach of the contract on the basis of which the health-care facility may terminate the contract;
- c) if there are made considerable changes in the course of the clinical development of the assessed drug with respect to a drug form, the contracting entity shall procure - before the use of a new drug form in the clinical assessment - data about the new drug form necessary for consideration whether and to what extent the changes carried out will

změny ovlivní farmakokinetický profil hodnoceného léčiva;

- d) zajistit vedení záznamů dokládajících přepravu, příjem, uchovávání, vrácení a likvidaci hodnocených, nespotřebovaných i expirovaných léčiv včetně vytvoření systému stahování a vrácení závadného léčiva a zabezpečuje jeho likvidaci, ale nakládání s novým lékem ve zdravotnickém zařízení včetně vydávání a dopočitatelnosti je plně v zodpovědnosti zařízení ;
- e) zadavatel je povinen bezplatně poskytnout zdravotnickému zařízení na dobu trvání klinického hodnocení k jeho užívání potřebnou zdravotnickou techniku; tento proces za zdravotnické zařízení zajistí výhradně oddělení zdravotnické techniky. Zdravotnické zařízení bude i nadále odpovědné za veškerá jednání a opomenutí tohoto zdravotnického oddělení.

5) Smluvní strany se zavazují při plnění této smlouvy postupovat výhradně v souladu s platnou legislativou České republiky.

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a vyžádání jejich souhlasu

- 1) Do klinického hodnocení bude zdravotnickým zařízením zařazeno maximálně 12 subjektů hodnocení. Zadavatel si vyhrazuje právo, po předchozím projednání se zdravotnickým zařízením, kdykoli náběr subjektů hodnocení v zdravotnickém zařízení ukončit. Zadavatel je dále oprávněn povolit zařazení většího počtu subjektů hodnocení, než je uvedeno výše. Toto povolení bude mít písemnou formu a o této skutečnosti musí být sepsán dodatek k této smlouvě. Zahájení náběru dodatečně schváleného počtu subjektů hodnocení je možné až po uzavření výše uvedeného dodatku k této smlouvě.
- 2) Zdravotnické zařízení zařadí do klinického hodnocení pouze takové subjekty hodnocení, které splňují veškerá vstupní kritéria pro

affect the pharmacokinetic profile of the assessed drug;

- d) to procure the keeping of records documenting transportation, receipt, storing, return and liquidation of the unused and expired assessed drugs, including the creation of a system of withdrawal and return of defective drugs, and to ensure disposal thereof; however, the management of the new drug at the health care facility incl. dispensation, accountability and reconciliation is the sole responsibility of the facility;
- e) the contracting entity shall be obliged to provide the health-care facility free of charge - for the period of duration of the clinical assessment - with necessary medical technology for its use; this process shall be procured - on behalf of the health-care facility - solely by the medical technology department. The health-care facility will remain responsible for all actions and omissions by this medical technology department.
- 5) The contracting parties undertake to proceed in the performance hereof solely in accordance with valid legislation of the Czech Republic.

V.

Selection of persons under assessment for clinical assessment and requesting their consent

- 1) In the clinical assessment there will be included by the health-care facility a maximum of 12 persons under assessment. The contracting entity reserves the right - upon prior discussion with the health-care facility - terminate at any time recruitment of the persons under assessment in the health-care facility. The contracting entity shall be further authorized to allow inclusion of a larger number of persons under assessment than mentioned above. This permission will be in writing and there must be made an amendment to this contract of such a fact. Commencement of recruitment of an additionally approved number of persons under assessment shall be possible upon conclusion of the above-mentioned amendment to this contract.
- 2) The health-care facility shall include into the clinical assessment only such persons under assessment which fulfill all entrance criteria for the inclusion of persons under assessment into the clinical assessment and at the same time do

zařazení subjektů hodnocení do klinického hodnocení a zároveň nesplňují ani jedno z kritérií pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vylučujících kritérií). Kritéria pro zařazení subjektů vyplývají z protokolu, případně z vyjádření etické komise či SÚKLu.

3) Pokud zdravotnické zařízení prostřednictvím zkoušejícího zjistí v průběhu klinického hodnocení, že zařazený subjekt nevyhovuje požadovaným kritériím klinického hodnocení, bude o tom okamžitě informovat zadavatele a subjekt z průběhu klinického hodnocení vyřadí.

4) Zařazení subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude možné jen s jejich předchozím písemným informovaným souhlasem, po jejich řádném poučení o jejich právech v průběhu celého klinického hodnocení, včetně práva kdykoli z klinického hodnocení odstoupit bez dopadu na úroveň další lékařské péče. Vyžádání souhlasu od subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy a správnou klinickou praxí. K tomu:

a) zadavatel zpracuje a předá zdravotnickému zařízení, před zahájením klinického hodnocení, návrh formuláře informovaného souhlasu subjektu hodnocení, jehož součástí jsou i informace pro subjekt hodnocení se zařazením do klinického hodnocení. Znění tohoto dokumentu musí být schváleno SÚKLu a etickou komisí;

b) zdravotnické zařízení zavazuje zkoušejícího v případě souhlasu subjektu hodnocení požádat subjekt hodnocení před zařazením do klinického hodnocení, po odborném poučení a následně za předpokladu bezvýhradného informování, o jeho podpis a uvedení data na formuláři informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Poučení musí obsahovat náležitosti a souhlas subjektu hodnocení musí být získán za podmínek stanovených v ust. § 51 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech a v ust. § 8 a příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi; zkoušející je povinen zajistit, aby subjekt hodnocení podpisem formuláře, kterým vyjadřuje souhlas s účastí v klinickém hodnocení, potvrdil, že:

(i) jeho účast v klinickém hodnocení je dobrovolná a že se zavazuje dodržovat pokyny pro subjekt hodnocení uvedené v písemném

not meet any of the criteria for non-inclusion of persons into the clinical assessment (excluding criteria). Criteria for the inclusion of persons arise out of the record, or from the statement of the ethical commission or SÚKLu.

3) If the health-care facility finds out - through the examiner, in the course of the clinical assessment - that the person which has been included does not meet the required criteria of the clinical assessment, it shall immediately inform the contracting entity thereof and the person will be excluded from the course of the clinical assessment.

4) Inclusion of persons under assessment into the clinical assessment will be possible only with their prior written informed consent, after they have been duly advised of their rights in the course of the whole clinical assessment, including the right to withdraw at any time from the clinical assessment without any effect on the level of further medical care. Requesting a consent from persons under assessment must be in accordance with ethical principles and correct clinical practice. For that purpose:

a) the contracting entity shall prepare and hand over to the health-care facility - before commencement of the clinical assessment - a draft form of the informed consent of the person under assessment the part of which shall be also information for the person under assessment with the inclusion into the clinical assessment. Text of this document must be approved by SÚKLu and the ethical commission;

b) the health-care facility binds the examiner - in case of the consent of the person under assessment - to ask the person under assessment before inclusion into the clinical assessment, after being professionally advised and subsequently on condition of unreserved informing, for a signature and stating of the date on the form of the informed consent of the person under assessment. Advice must contain elements and a consent of the person under assessment must be obtained under conditions stipulated in the provision of s. 51 subsec. 2 paragraph h) of the Drugs Act and in the provision of s. 8, and annex no. 2 of the Regulation for correct clinical practice; the examiner shall be obliged to procure that the person under assessment acknowledges by signing the form by which s/he expresses his consent to the participation in the clinical assessment that: