

## Smlouva o zabezpečení klinického hodnocení

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

se sídlem Budejovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdlickové – jednatelky společnosti – a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, vložky 37941 (výpis z OR tvoří přílohu 6).

[REDACTED]

dále jen “PPD”

a

### Fakultní nemocnice Brno

se sídlem: Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, jednající MUDr. Romanem Krausem, MBA, editel nemocnice (kopie z izovačích listin tvoří přílohu 7)

I O: 65269705

DI : CZ65269705

dále jen „poskytovatel“

a

[REDACTED]  
trvalým bydlištěm [REDACTED]

Datum nar.: [REDACTED]

dále jen “zkoušející”

dále jednotlivě jako „smluvní strana“ a společně jako “smluvní strany”

uzavírají tuto smlouvu (dále jen „smlouva“)

### I.

#### Pedmět a účel smlouvy

1) Předmětem smlouvy je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku [REDACTED] (dále jen “hodnocené léčivo”) (dále jen “klinické hodnocení”), které provádí PPD jako nezávislý

## Agreement on Clinical Study

### 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 (extract from CR forms Appendix no. 6).

[REDACTED]

further, “PPD”

and

### Fakultní nemocnice Brno

with its principal place of business at Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic, represented by MUDr. Roman Kraus, MBA, hospital director (copy of an incorporation deed forms Appendix no.7)

Company ID no.: 65269705

Tax ID no.: CZ65269705

further, the “Medical Facility”

and

[REDACTED]  
permanent residence at [REDACTED]

DOB: [REDACTED]

further, the “Investigator”

each a “Party” and collectively “the Parties”

conclude this agreement (“Agreement”):

### I.

#### Subject and purpose of the Agreement

1) The subject of the Agreement is the clinical evaluation of the Study Drug [REDACTED] (further, the “Study Drug”) (further, the “Clinical Study”), which PPD is conducting as an

subjekt ve prospěch farmaceutické firmy Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, Švýcarsko, jež je výrobcem léků, zastoupené v rámci Evropské unie společností Actelion Pharmaceuticals UK Ltd, 389 Chiswick High Road, Londýn W4 4AL, Spojené Království (dále jednotlivě i souhrnně jen “**zadavatel**”) (plná moc zadavatele pro společnost PPD tvoří přílohu . 3) podle protokolu .

[REDACTED] (dále jen „**protokol**“), jenž je přílohou . 8 této smlouvy a podrobně popisuje činnosti prováděné v rámci klinického hodnocení a rozdělení odpovědností mezi smluvní strany.

- 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, popřípadě elektronických CRF, tzv. e-CRF).
- 3) Poskytovatel prohlašuje, že jak on tak i zkoušející mají zkušenosti, schopnosti, v péči a odpovědnosti, včetně personálu a vybavení, aby mohli přesně, účinně 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 smlouvě budou smluvní podmínky určující pro plnění právních závazků smluvních stran, zatímco protokol bude určující pro způsob vedení tohoto klinického hodnocení.

independent contractor for the benefit of a pharmaceutical company, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, Switzerland which is the producer of the Study Drug, being represented within the European Union by Actelion Pharmaceuticals UK Ltd, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, United Kingdom (further individually and collectively, the “**Sponsor**”) (Power of Attorney from Sponsor to PPD forms Appendix no. 3) pursuant to Protocol

[REDACTED], which is in Appendix no. 8 to this Agreement and describes in detail the activities conducted in the Clinical Study and the division of responsibilities among Parties.

- 2) The purpose of the Agreement is to set out conditions for conducting the Clinical Study and to provide the rights and obligations of the Parties for conducting the Clinical Study, in a highly professional manner (which shall include but not be limited to, submitting all data and other information related to the Clinical Study in a timely manner, including all case report forms (CRFs), or electronic CRFs, also called e-CRFs).
- 3) The Medical Facility declares that it, and the Investigator, have the experience, capability, adequate number of subjects in care and resources including, but not limited to, personnel and equipment to accurately, efficiently and expeditiously perform the Clinical Study in a professional and competent manner and shall use these resources at all times to perform the Clinical Study in such manner.
- 4) The Investigator declares that he/she is not an employee or agent of PPD.
- 5) If there is any discrepancy or conflict between the terms contained in the Protocol 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 Study.

## II. Zahájení klinického hodnocení

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

## III. Místo a doba provedení klinického hodnocení a ešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na **Klinice infekčních chorob** poskytovatele (dále jen „**ešitelské centrum**“), v němž se zkoušejícím jako hlavním zkoušejícím a dalšími povolenými pracovníky (dále jen „**Studijní tým**“).
- 2) Ke změně ešitelského centra a ve jmenování i doplnění povolených pracovníků může dojít jen po dohodě PPD, poskytovatele a zkoušejícího. Písemný doklad o takové dohodě musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.
- 3) Klinické hodnocení nebude v ešitelském centru zahájeno dříve, než vejde v platnost tato smlouva, a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Začínání subjektu hodnocení do klinického hodnocení bude zahájeno v průběhu [REDACTED]. Předpokládáný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je od [REDACTED] do [REDACTED]. Doba provádění klinického hodnocení může být v jeho průběhu prodloužena nebo zkrácena. Společnost PPD písemně oznámí poskytovateli a zkoušejícímu případné změny v předpokládaném časovém plánu k žádnému provedení klinického hodnocení. Změny doby trvání klinického hodnocení není nutno provádět prostřednictvím dodatku této smlouvy.
- 4) Klinické hodnocení subjektu nebude zahájeno dříve, než bude obdrženo souhlas všech příslušných

## II. Commencement of the Clinical Study

- 1) The Clinical Study 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 collectively, the “**Regulatory Authority/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 Study. Copies of the decisions are contained in Appendix no. 5.

## III. Place and term of conducting the Clinical Study and the Study Site

- 1) The Clinical Study shall be conducted at **Department of Infectious Diseases** of the Medical Facility (further, the “**Study Site**”), headed by the Investigator as the principal investigator and other authorized employees (further, the “**Study Team**”).
- 2) Changes in the Study Site 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 Study.
- 3) The Clinical Study will not be started in the Study Site before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Study subjects for the Clinical Study will begin during [REDACTED]. The entire Clinical Study is planned to be conducted from [REDACTED] to [REDACTED]. The term of the Clinical Study may be extended or shortened during its course. PPD will inform the Medical Facility and the Investigator of any changes related to the expected term of the conduct of the Clinical Study. Changes of the term of the Clinical Study will not necessitate an amendment hereto.
- 4) No patient treatments will be initiated prior to receipt of approval of all relevant Ethics

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 informacemi a ve shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:
- a) v protokolu klinického hodnocení vydaném zadavatelem, který je přílohou č. 8 této smlouvy, a v souladu s požadavky všech příslušných etických komisí. Případně změny protokolu lze provést jen s písemným souhlasem zadavatele a všech smluvních stran, na základě ohlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, popřímo schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv a souhlasného stanoviska etické komise, ledaže je to nezbytné k odvrácení akutního nebezpečí hrozícího subjektům klinického hodnocení. Zkoušející se zavazuje na základě svého souhlasu postupovat podle protokolu podepsanou stranu protokolu nazvanou Protocol Signature Page.
  - b) v instrukci zadavatele nazvané **Investigator brochure** obsahující veškeré v současné době známé informace o léčivu a jeho vlastnostech. Tento dokument 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 v souhlasném stanovisku etických komisí ve smyslu I. II. smlouvy.

Committees and any other approvals required to conduct the Clinical Study.

- 5) If, during the Clinical Study, it becomes apparent that the Clinical Study will not be completed on schedule, the Investigator has to notify PPD immediately.

#### IV.

#### Basic conditions for conducting the Clinical Study

- 1) While conducting the Clinical Study, 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 accordance with the basic conditions and principles provided by:
- a) the Protocol of the Clinical Study issued by the Sponsor which forms Appendix no. 8 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 Clinical Study 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 Protocol Signature Page
  - b) the Sponsor's instruction titled **Investigator brochure** which contains all presently known information about the Study Drug and its qualities. This document shall be attached to the documentation about the conduct of the Clinical Study; and
  - c) the permit to conduct the Clinical Study issued by the State Institute for Drug Control, in cases where such permit is required, and the concurring opinion of the Ethics Committee as specified in art. II. of the Agreement.

- 2) Klinické hodnocení bude provedeno ve shodě s etickými normami České lékařské komory, správnou klinickou praxí, podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace Světové asociace lékařů, jakož i směrnicí 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), americkým zákonem o zahraničních korupčních praktikách, britským zákonem o úplatkářství a dalšími příslušnými obecně závaznými dokumenty.
- 3) Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. a) a b) jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen pracovníkům šéftelského centra povoleným a jmenovaným podle čl. III. odst. 1 této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI.
- 4) Zkoušející se dále zavazuje předat PPD předem vyplněný a podepsaný formulář FDA 1572, je-li tento zadavatelem požadován.
- 5) Příslušné záznamy týkající se tohoto klinického hodnocení, včetně záznamů o identifikaci subjektů hodnocení, klinických pozorováních, laboratorních testech, přijetí léku a jejich předání, budou náležitě vedeny tak, aby zkoušející a poskytovatel byli schopni poskytnout zadavateli hodnocení úplné a přesné informace o všech aspektech a výsledcích tohoto klinického hodnocení. Společnosti PPD a/nebo zadavateli bude po předimovaném avízu umožněno tyto studijní záznamy (včetně výše uvedených) prověřovat a auditovat.
- 6) Poskytovatel povolí předem kvalifikovaného zaměstnance na funkci delegovaného farmaceuta, aby zajistil správné zacházení s hodnoceným léčivem a jiným léčivem používaným v souladu s prováděním klinického hodnocení (včetně placeba), v souladu s Protokolem, správnou lékařskou praxí a vyhláškou č. 226/2008 Sb. Postup nakládání s hodnoceným léčivem a jeho skladování bude blíže upřesněn monitorem společnosti PPD delegovanému farmaceutovi.
- 2) The Clinical Study shall be conducted in accordance with the ethical standards of the Czech Medical Association, good clinical practice, conditions under the World Medical Association's Declaration of Helsinki 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"), the US Foreign Corrupt Practices Act, the UK Bribery Act and other generally accepted applicable documents.
- 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 Study Site authorized or named pursuant to art. III. par.1 of this Agreement and to institutions specified in art. VI.
- 4) The Investigator agrees further, to deliver to PPD a duly completed and signed form FDA 1572, if the Sponsor requires so.
- 5) Adequate records with respect to the Clinical Study 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 Investigator and Medical Facility to furnish the Sponsor with complete and accurate information regarding all aspects and results of the Clinical Study. 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 Study related information upon reasonable advance notice.
- 6) The Medical Facility will authorize an employee appropriately qualified to act as the Delegated Pharmacist to secure proper handling of the Study Drug and any related medication used in the Clinical Study (including placebo), in accordance with Protocol, Good Pharmaceutical Practice and Decree no. 226/2008 Coll. Procedures for handling the Study Drug will be communicated by a PPD monitor to the Delegated Pharmacist.

**V.**

**Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení  
a informovaný souhlas**

- 1) Nábor subjektů klinického hodnocení je v klinickém hodnocení kompetitivní.
- 2) Zařazení subjektů klinického 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 předním poučení poplatku.
  - 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 poskytovatel povinni dbát příslušných právních předpisů a doporučení uvedených zejména v I. IV. této smlouvy. Schválený ICF bude poskytovateli/zkoušejícímu poskytnut společně PPD.
- 4) Doklad týkající se této dohody zkoušející uchová dle interních předpisů svého poskytovatele a na vyžádání poskytne jeho kopii zadavateli klinického hodnocení. Žádný subjekt klinického hodnocení při tom nemůže být zařazen do klinického hodnocení bez získání tohoto informovaného souhlasu.
- 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 vyadí a okamžitě o tom v souladu s protokolem informuje PPD resp. po dohodě s PPD, v případě výjimky postupuje v souladu s touto smlouvou a výjimkou.
- 6) Zkoušející, poskytovatel i PPD jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát příslušných právních předpisů o ochraně osobních údajů a informací o subjektech zařazených do klinického hodnocení.

**V.**

**Selection of trial subjects for Clinical Study and  
informed consent**

- 1) The enrolment of Clinical Study subjects in the Clinical Study is competitive.
- 2) The Clinical Study subjects may be included in the Clinical Study 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. An approved ICF will be provided to the Medical Facility/Investigator by PPD.
- 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 Study until such informed consent has been obtained.
- 5) If the Investigator discovers during the course of the Clinical Study that a study subject included in the Clinical Study does not meet its criteria, he shall in accordance with the Protocol remove the study subject from the Clinical Study and immediately in accordance with the Protocol inform PPD or, as an exception, after Agreement with PPD leave the study subject in the Clinical Study in accordance with this Agreement and exception.
- 6) The Investigator, the Medical Facility and PPD are required, during the Clinical Study and after it is completed, pursuant to the applicable legal regulations, to ensure protection of personal data and information about the subjects included in

the Clinical Study.

## 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 poskytovatel i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů, vyšetření a jiných záznamů o subjektech zařazených do klinického hodnocení.
- 2) Průběh klinického hodnocení a jeho výsledky mohou být kontrolovány také auditory PPD i zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů. Poskytovatel a zkoušející se zavazují poskytnout zmíněným auditorům veškerá klinická data zapsaná do CRF (case report form), jakož i další relevantní informace v těchto generovaných jako výsledky prováděného klinického hodnocení. PPD bude informovat poskytovatele o každém plánovaném auditu s dostatečným předstihem (kontaktní osoba: Bc. Zuzana Kalandrová, Dis., Oddělení klinických studií, e-mail: zuzana.kalandrova@fnbrno.cz).
- 3) Obdrží-li poskytovatel nebo zkoušející oznámení o tom, že místo provádění klinického hodnocení bude předmětem šetření i auditu jakéhokoli státního i kontrolního orgánu, taková smluvní strana o tom neprodleně uvědomí PPD. Jestliže taková smluvní strana neobdrží takové oznámení o šetření i 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.

## VII.

### Jiná ustanovení

- 1) Zadavatel poskytne prostřednictvím PPD

## VI.

### Monitoring and inspection of the conduct of the Clinical Study

- 1) The conduct of the Clinical Study 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 Study and to all results of laboratory tests, examinations and other records about the subjects included in the Clinical Study.
- 2) The conduct and results of the Clinical Study 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 Study. PPD shall ensure to inform the Medical Facility about planned audit in reasonable advance (contact person: Bc. Zuzana Kalandrová, Dis, Department of Clinical Studies, e-mail: zuzana.kalandrova@fnbrno.cz).
- 3) In the event that the Medical Facility or Investigator receives notice that the Study 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 the Party does not receive prior notice of such investigation or audit, the Party shall notify PPD at the first available opportunity.
- 4) Each of the Clinical Study subjects must be instructed pursuant to art. V. par. 2 of this Agreement and also informed that the data acquired about him/her in the course of the Clinical Study may be used and submitted to the appropriate inspection authorities for purposes of inspection.

## VII.

### Other provisions

- 1) Sponsor, through PPD, shall provide the Medical

poskytovateli a zkoušejícímu veškerý materiál (včetně, nikoliv však výlučně, hodnoceného léčiva, poskytnutého vybavení apod.) vymezený protokolem klinického hodnocení, který je nezbytný k provádění klinického hodnocení tak, aby mohly být dodrženy podmínky klinického hodnocení uvedené v 1. III. této smlouvy.

Facility and the Investigator with all materials (including Study Drug, provided equipment, etc.) specified by the Clinical Study Protocol, which are necessary to conduct the Clinical Study, so that the terms of the Clinical Study provided in art. III. of this Agreement can be met.

- 2) Hodnocené léčivo i ostatní materiál poskytnutý společností PPD, jehož specifikace je uvedena v protokolu o klinickém hodnocení (1. IV. odst. 1 písm. a) této smlouvy), použije ešitelské centrum a zkoušející pouze pro provádění klinického hodnocení. Všechny hodnotící materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí ešitelské centrum a zkoušející společnosti PPD.
- 2) The Study Site and the Investigator shall use the Study Drug and other material provided by PPD, the specifications of which are provided in the Clinical Study Protocol (art. IV par. 1 (a) of this Agreement), only for conducting the Clinical Study. The Study Site and the Investigator shall return to PPD all evaluation materials, which are not used in the Clinical Study.
- 3) Hodnocené léčivo může být subjektům hodnocení podáno pouze delegovaným personálem poskytovatele pod dohledem zkoušejícího, a to pouze v rámci vedení tohoto klinického hodnocení. Hodnocené léčivo nesmí být poskytnuto jiné těmto osobám mimo osobě stanovených v protokolu a musí být použito pouze v souladu s podmínkami protokolu.
- 3) The Study Drug may be administered only by delegated employees of the Medical Facility under the supervision and control of the Investigator, and only for the purpose of conducting the Clinical Study. The Study Drug 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) Zkoušející a poskytovatel se zavazují uschovat veškerou dokumentaci o provedení klinického hodnocení i dokumentaci vztahující se k subjektům klinického hodnocení po dobu 20 let od data ukončení klinického hodnocení. Pro případ, že prvotní údaje budou dostupné pouze v elektronické podobě, zavazuje se zkoušející poskytnout jejich ověření pořídit výtisky těchto dat, která se týkají subjektů klinického hodnocení a jsou významná pro klinické hodnocení. Tyto výtisky budou opatřeny datem a podpisem zkoušejícího a řádně uchovány.
- 4) The Investigator and the Medical Facility agree to preserve all documentation about the conduct of the Clinical Study and documentation related to the Clinical Study subjects for 20 years from the date the Clinical Study is completed. If any source data are kept on computer files only, for the purpose of source data verification, the Investigator agrees to make a print out of all data related to the Clinical Study subjects relevant to the Clinical Study. These print-outs will be dated and signed by the Investigator and duly retained as source documents.
- 5) Zadavatel bude oprávněn uchovávat originály všech CRF (Case Report Forms) (nebo e-CRF), 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 k dispozici dokumenty poskytnuty zadavateli.
- 5) The Sponsor will be entitled to keep originals of all case reports forms (CRFs) (or e-CRFs), 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.
- 6) Poskytovatel a zkoušející se zavazují, že pokud použijí k provedení analýzy pro účely klinického hodnocení jakoukoliv externí laboratorii, zajistí, aby tato laboratorie byla způsobilá k provedení takové práce podle zásad správné laboratorní a klinické praxe. Způsobilost externí laboratorie se
- 6) The Medical Facility and the Investigator agree that if any external laboratory is used to perform analyses for the purposes of the Clinical Study, they will ensure that the laboratory is qualified to perform such work pursuant to the principles of good laboratory and clinical practice. The



prokazuje p ísluřným certifikátem ud leným laborato i k provád ní takovýchto analýz. Dále poskytovatel a zkouřející zajistí, aby byla externí laborato vázána toutéř dohodou o d v rnosti jako smluvní strany.

- 7) Zkouřející a poskytovatel se zavazují, že nebudou používat názvu ani výrobk PPD i zadavatele souvisejících s provád ním tohoto klinického hodnocení za ú elem jakékoli propagace i reklamy bez jejich p edchozího souhlasu.
- 8) PPD se zavazuje neuvád t ve ejn jméno zkouřejícího v souvislosti s provád ním klinického hodnocení nad rámece stanovený v l. X. odst. 4 této smlouvy.

### VIII.

#### Neřádoucí p íhody v pr b hu klinického hodnocení

- 1) Zkouřející je povinen bezodkladn sd lit PPD telefonicky, faxem i elektronickou pořtou jakoukoliv závažnou neřádoucí p íhodu, jakoř i závažný neřádoucí a neo ekávaný neřádoucí ú inek, ke kterým dojde v pr b hu klinického hodnocení.
- 2) Neřádoucí a závažné neřádoucí p íhody jakoř i závažné neřádoucí ú inky a neo ekávané závažné neřádoucí ú inky jsou definovány v § 3 odst. 4-6 zákona . 378/2007 Sb., ve zn ní pozd řších p edpis , a podléhají zaznamenání a hlášení zkouřejícím dle tohoto zákona jakoř i v souladu s ICH GCP Guidelines.

### IX.

#### Pojiřt ní a odřkdn ní

- 1) V souladu s ust. § 52 zák. . 378/2007 Sb. v platném zn ní zadavatel na celou dobu provád ní klinického hodnocení zajistil pojiřt ní odpov dnosti za řkodu pro zkouřejícího a zadavatele, jehoř prost ednictvím je zajiřt no i odřkdn ní v p ípad smrti subjektu klinického hodnocení nebo p ípad řkody vzniklé na zdraví subjektu klinického hodnocení v d sledku provád ní klinického hodnocení. Kopie potvrzení o pojiřt ní (pojistný certifikát) je p ípojena jako p íloha . 4 této smlouvy.
- 2) Pojiřt ní v odst. 1 se nevztahuje na p ípady, kdy dořlo k za azení subjektu klinického hodnocení

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.

- 7) The Investigator and the Medical Facility agree not to use the name or products of PPD or Sponsor connected with the Clinical Study for purposes of promotion or advertising without their prior consent.
- 8) PPD agrees not to make public the name of the Investigator connected with the Clinical Study other than as provided in art. X. par. 4 of this Agreement.

### VIII.

#### Adverse events in the course of the Clinical Study

- 1) 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 Study.
- 2) 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.

### IX.

#### 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 Study, through which compensation in the event of death or in the event of injury to the health of the Clinical Study subjects as result of conducting the Clinical Study is covered. A copy of confirmation about the insurance (insurance certificate) is attached as Appendix no. 4 to this Agreement.
- 2) The insurance in par. 1 does not apply in cases where a Clinical Study subject was included

do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu i újmu na zdraví subjektu klinického hodnocení na základě nedbalosti zkoušejícího i jiného lekaře léčebného centra, porušením Protokolu i instrukcí předaných léčebnému centru společně s PPD i zadavatelem.

- 3) Poskytovatel prohlašuje, že má dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách uzavřenu pojistnou smlouvu na pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při poskytování zdravotní péče. Tato pojistná smlouva je uzavřena v zákonem požadovaném rozsahu a neobsahuje pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění klinického hodnocení. Dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb. musí být pojištění uzavřeno po celou dobu, po kterou poskytovatel poskytuje zdravotní péči.
- 4) Zkoušející a poskytovatel se zavazují písemně informovat PPD a zadavatele o jakémkoli případu reklamace vad hodnocených léčiv a dalších výrobků použitých při klinickém hodnocení, které poskytnul zadavatel i PPD.
- 5) Smluvní strany se zavazují plně spolupracovat při řešení případů uvedených v tomto čl. IX. smlouvy.

## X.

### Ochrana důvěrných informací

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace úmyslně nebo opomenutím poskytnuté společně s PPD a zadavatelem vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci (dále jen „**důvěrné informace**“); zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace, třebaže nejsou společně s PPD i zadavatelem označeny výslovně jako důvěrné. Důvěrnost vlastnických informací, publikací, publikačních práv, práv 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) Poskytovatel a zkoušející nesmí důvěrné

without obtaining informed consent or where a Clinical Study subject was injured due to negligence of the Investigator or another member of the Study Site, or violation of the Protocol or instructions given to the Study Site by PPD or Sponsor.

- 3) The Medical Facility declares that it has insurance coverage in accordance with § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., on Medical Services, with respect to liability it may have while providing medical care. This insurance coverage is in correlation with the applicable laws and does not include liability insurance with respect to conducting a Clinical Study. According to § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., this insurance coverage must be valid for the entire length of the Medical Facility's provision of medical care.
- 4) The Investigator and the Medical Facility agree to inform PPD and Sponsor in writing about any instance of recall of Study Drug or other products used in the Clinical Study provided by the Sponsor or PPD.
- 5) The Parties agree to cooperate fully in resolving the situations described in this Article IX. hereof.

## X.

### 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 Study or its documentation (“**Confidential Information**”); 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 Study.
- 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

informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný, než je určen v instrukcích společnosti PPD. Důležité 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 poskytovatel nebo zkoušející prokáží, že se jedná o informace veřejně přístupné.

- 4) Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důležité informace zpřístupnit (například na základě žádosti příslušného soudu, příslušného správního úřadu či jiné vládní instituce), poskytovatel nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí PPD. Smluvní strany se zavazují zveřejnit důležité informace v zákonem stanovených případech oprávněným subjektem podle etické komise a osobám povoleným PPD pouze v nezbytném rozsahu.
- 5) PPD, poskytovatel a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jímž je důležitá informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.
- 6) Poskytovatel a zkoušející se zavazují předat PPD po ukončení klinického hodnocení všechny jim své materiály, dokumenty a informace s výjimkou případů stanovených zákonem.
- 7) Smluvní strany se zavazují uschovávat veškeré dokumenty a informace týkající se finančního vyrovnání mezi smluvními stranami důležitá odděleně od ostatních dokumentů.

## XI.

### Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) Jakákoliv data a výsledky vycházející z tohoto klinického hodnocení jsou výhradním vlastnictvím zadavatele.
- 2) Pokud z klinického hodnocení vzejde nějaký vynález/vylepšení, zadavatele je, bez dalších plateb poskytovateli nebo zkoušejícímu, oprávněn podat vlastním jménem žádost o patent a tento vynález a vylepšení se stanou jeho

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 proves 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 authorized subjects or the Ethics Commission and persons authorized by PPD only to the extent necessary.
- 5) PPD, the Medical Facility and the Investigator agree to inform all persons participating in the Clinical Study 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 Study, 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.

## XI.

### Ownership, protection, and publication of Clinical Study results

- 1) Any data and results arising from this Clinical Study shall be the exclusive property of Sponsor.
- 2) Should any inventions/improvements result from this Clinical Study Sponsor shall be entitled, without further payment to Medical Facility or Investigator, to file in its own name patent applications, and the said inventions and

výhradním vlastnictvím. Poskytovatel a zkoušející se zavazují poskytnout zadavateli veškerou požadovanou pomoc k získání patentu včetně podpisu právních dokumentů. Rozumí se, že jakákoliv publikace bude pozdržena do podání žádosti o patent.

improvements will become and remain the exclusive property of Sponsor. Medical Facility and Investigator agree to provide Sponsor with all requested assistance necessary for obtaining any patents, including execution of legal documents. It is understood that any publication is withheld until a patent application is filed.

- 3) Tyto povinnosti budou trvat i po ukončení této smlouvy a jsou závazné pro všechny zmocněnce, nástupce, vykonavatele a jiné právní zástupce poskytovatele a/nebo zkoušejícího. Zkoušející zajistí, že podmínky ustanovení budou stanoveny i studijnímu týmu aby bylo zaručeno dodržování tohoto článku XI.
  - 4) V souladu s vydavatelskými a etickými postupy podpoří zadavatel publikace (včetně ale nejen rukopisů, abstraktů, plakátů atd.) o výsledcích klinického hodnocení v uznávaných vědeckých lékařských časopisech a na vědeckých konferencích.
  - 5) Zadavatel bude koordinovat prezentaci a publikaci výsledků klinického hodnocení ve spolupráci s řídicí nebo publikační komisí klinického hodnocení pokud existuje
  - 6) Jakákoliv a všechny publikace (včetně ale nejen rukopisů, abstraktů, plakátů atd.) musí plnit následující předpoklady:
    - a) Klinické hodnocení bylo prováděno v souladu s protokolem; a
    - b) Navrhovaná publikace uvádí závěry ve vztahu k platným statistickým technikám a interpretacím
    - c) Autorství a uznání jsou v souladu s podmínkami stanovenými International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). V souladu s těmito pokyny je autorství založeno pouze na (i) výrazném příspěvku k pojetí a designu, nebo získání dat, nebo analýze a interpretaci dat; a (ii) vypracování nebo revizi rukopisu k základnímu myšlenkovému obsahu; a (iii) schválení finální verze k publikaci. Všechna tato výše zmíněná kritéria musí být splněna. V souladu s těmito a hlavními pokyny ICMJE, ti, kdo splní všechny podmínky autorství, mohou být uvedeni jako autoři a ti kdo nebyli byt uvedeni jinde. Rozumí se, že nábor pacientů do klinického hodnocení a/nebo sber dat samotný není dostatečnou kvalifikací pro autorství.
- 3) These obligations shall continue beyond the termination of this Agreement and shall be binding upon the Medical Facility's or/and Investigator assigns, successors, administrators and other legal representatives. Investigator will ensure that adequate provisions are in place with the Study Team in order to guarantee compliance with this Article XI
  - 4) In accordance with standard editorial and ethical practice, Sponsor supports publication (including, but not limited to, manuscripts, abstracts, posters etc.) of Clinical Study results in reputable scientific and medical journals and at scientific conferences.
  - 5) Sponsor shall co-ordinate the presentation and publication of the Clinical Study results, in collaboration with the Steering or Publication Committee of the Clinical Study, if any.
  - 6) Any and all publications (including, but not limited to, manuscripts, abstracts, posters etc.) must fulfil the following prerequisites:
    - a) the Clinical Study was conducted in compliance with the Protocol; and
    - b) the proposed publication states any conclusions relative to valid statistical techniques and interpretations; and
    - c) authorship and acknowledgements follow the criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to these guidelines, authorship credit is based only on (i) substantial contribution to concept and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and (ii) drafting or revising the manuscript for essential intellectual content; and (iii) approval of the final version to be published. All three aforementioned criteria must be fulfilled. Consistent with these and major ICMJE guidelines, those individuals who meet all authorship criteria should be named as authors and those who do not should be acknowledged elsewhere, if appropriate. It is understood that enrolment of patients into the

Clinical Study and/or data collection, alone, is not adequate to qualify for authorship.

- 7) Multicentrická klinická hodnocení mohou být publikována pouze jako celek, ne podle dat individuálního centra. Bez ohledu na Výše uvedené, v případě že (i) multicentrické klinické hodnocení bylo zastaveno před jeho dokončením a žádná společná publikace nebude vydána, nebo (ii) žádná publikace výsledků klinického hodnocení nebyla vydána do 12 měsíců od podpisu finální zprávy o klinickém hodnocení zadavatelem a žádná navrhovaná publikace není v diskusi s ídící nebo publikační komisí, poskytovatel nebo/a zkoušející mohou publikovat jejich vlastní výsledky klinického hodnocení a/nebo data ze sub-studií definovaných v protokolu s tím, že:
- Poskytovatel a zkoušející jasně uvedou, že klinické hodnocení prováděné u poskytovatele bylo součástí multicentrického klinického hodnocení a bude odkazovat na publikaci k multicentrickému klinickému hodnocení, pokud je; a
  - Poskytovatel a zkoušející jasně uvedou, že data uvedená v publikaci zahrnují pouze část veškerých dat sebraných v multicentrickém klinickém hodnocení a uvede procenta celkových dat a související snížení statistické síly; a
  - Poskytovatel a zkoušející jasně uvedou, že interpretace dat v publikaci prezentuje pohled poskytovatele nebo/a zkoušejícího a žádného dalšího zkoušejícího účastníčho se multicentrického klinického hodnocení; a
  - Poskytovatel a zkoušející jasně uvedou, že interpretace dat a závěry poskytovatele a zkoušejícího v publikaci poskytovatele a zkoušejícího se týkají pouze dat sebraných u poskytovatele.
- 8) ídící nebo publikační komise, pokud je, stejn tak jako poskytovatel a zkoušející se zavazuje, že předá plánovanou publikaci (včetně ale nejen rukopis, abstrakt, plakát atd.) a už samostatnou nebo multicentrickou, zadavateli nejmén šedesát (60) dní před plánovaným předáním vydavateli nebo poskytnutí třetí stran. Během těchto šedesáti (60) dní může zadavatel písemně požadovat po ídící nebo publikační komisí, pokud je, nebo poskytovateli nebo/a zkoušejícím pozdržení publikace v zájmu ochrany případné možnosti patentování
- 7) Multicenter studies may only be published in their entirety and not as individual center data. Notwithstanding the foregoing, in the event that (i) the multi-center study has been terminated prior to completion and no joint publication is to be made, or (ii) no publication of the Clinical Study results has been made within 12 months of signature of the final Clinical Study report by Sponsor and no proposed publication is under discussion by the Steering or Publication Committee, Medical Facility or/and Investigator may publish their own study results and/or data on sub-studies defined in the Protocol, provided that:
- Medical Facility and Investigator clearly state that the Clinical Study conducted in the Medical Facility was part of a multi-center study and shall reference the multi-center publication, if any; and
  - Medical Facility and Investigator clearly state that the data presented in the publication represents a subset of the total data collected in the multi-center study, and shall state the percentage of the total data and the related reduction of statistical power; and
  - Medical Facility and Investigator clearly state that the interpretation of the data in the publication represents the view of Medical Facility or/and Investigator and not of any other investigator participating in the multi-center study; and
  - Medical Facility and Investigator clearly state that the data interpretation and conclusions of Medical Facility and Investigator in the publication from the Medical Facility and Investigator applies only to the data collected in the Medical Facility.
- 8) The Steering or Publication Committee, if any, as well as Medical Facility and Investigator agree to submit any intended publication (including, but not limited to, manuscripts, abstracts, posters etc.), whether individual or multi-center, to Sponsor at least sixty (60) days prior to submission to a publisher or disclosure to any third party. Within this sixty (60) day period, Sponsor may request in writing that the Steering or Publication Committee, if any, or Medical Facility or/and Investigator delay such publication in order to protect the potential patentability of

wynálezu/vylepšení jak je popsáno výše. Krom toho, zadavatel informuje ídící nebo publika ní komisi, pokud je, nebo poskytovatele a zkoušejícího o jakýchkoliv komentá ích k navrhované publikaci stejn jako komentá e k interpretaci dat a záv r a ídící nebo publika ní komise, pokud je, nebo poskytovatel a zkoušející v dobré ví e zváží všechny zm ny navrhované zadavatelem. Rozumí se, že žádné d v rné informace – jiné než data a výsledky, které mohou být publikovány, jak je uvedeno v tomto lánku XI - a/nebo informace o vlastnických právech zadavatele nebudou publikovány bez p edchozího písemného souhlasu zadavatele, takový souhlas nebude neod vodn n zadržován nebo opož ován

- 9) Nehled na výše uvedené, zadavatel m že voln citovat z lánk , pokud je zmín n v decký zdroj dat (nap . v decká konference nebo v decký asopis).
- 10) Poskytovatel a zkoušející poskytnou zadavateli a zadavatel si ponechá výhradní právo používat a využívat veškerých publikací na podporu nových žádostí o registraci nových lé iv p edložených zadavatelem nebo jeho jménem regula nímu orgánu.
- 11) Bez p edchozího písemného souhlasu poskytovatele nebo/a zkoušejícího, takový souhlas nebude bezd vodn zadržován, nem že zadavatel odkázat na jména poskytovatele a zkoušejícího ani žádného lena studijního týmu, p ímo ani nep ímo, v žádné komer ní aktivit (nap . reklama atd.), nebo je využít jako záruku kvality, ú innosti a/nebo bezpe nosti finálního produktu a/nebo lé iva.
- 12) Poskytovatel a zkoušející zajistí, že p im ená ustanovení budou stanovena i studijnímu týmu aby bylo zaru eno dodržování tohoto lánku XI.

## **XII. Trestní bezúhonnost**

- 1) Zkoušející prohlašuje a zaru uje, že jemu a podle jeho nejlepších v domostí ani žádnému jinému lenu ešitelského týmu nebyl nikdy vysloven zákaz innosti ani nebyl trestán za spáchání trestného inu, za který m že být lé ka i zákaz innosti ve zdravotnictví uložen.
- 2) Zkoušející prohlašuje, že ani on ani žádný z len

any invention/improvements described therein. Moreover, Sponsor shall notify the Steering or Publication Committee, if any, or Medical Facility and Investigator of any comments to the proposed publication as well as comments on data interpretation and/or conclusions and the Steering or Publication Committee, if any, or Medical Facility and Investigator shall consider in good faith any changes reasonably requested by Sponsor. It is understood that no confidential information – other than data and results, which may be published as set forth in this Article XI - and/or information on Sponsor's proprietary rights shall be published without Sponsor's prior written consent, such consent not to be unreasonably withheld or delayed.

- 9) Notwithstanding aforestated, Sponsor may freely quote from articles, provided that the scientific source of data (e.g. scientific conference or scientific journal) is mentioned.
- 10) Medical Facility and Investigator grant to Sponsor, and Sponsor retains, the exclusive right of reference to and use of any publications in support of new drug applications submitted by or on behalf of Sponsor to any regulatory authority.
- 11) Without Medical Facility's or/and Investigator's prior written consent, such consent not to be unreasonably withheld, Sponsor may not make reference, either directly or indirectly, in any commercial activities (e.g. advertisements etc.), to Medical Facility and Investigator's, or any of the Study Team members names or use the same as recommenders of the quality, efficacy, and/or safety of the finished product and/or drug.
- 12) Medical Facility and Investigator will ensure that adequate provisions are in place with the Study Team in order to guarantee compliance with this Article XI.

## **XII. Clean criminal records**

- 1) The Investigator represents and warrants that neither he nor, to the best of his knowledge, any other member of the study 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/she nor

ešitelského týmu nebyl nikdy v souvislosti s prováděním klinického hodnocení obviněn, vyšetřován ani odsouzen.

### **XIII. Řešení sporů a smírní 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, že si při provádění klinického hodnocení budou vzájemně pomáhat a v případě spory a rozdílnost názoru na postup a způsob prací budou řešit smírným jednáním obvyklým u smluvních stran.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a zároveň souhlasí, že každé projednání a rozhodování v případě sporů, které nebudou vyřešeny smírem podle odst. 2, budou náležet do soudní pravomoci příslušných orgánů České republiky.

### **XIV. Finanční vyrovnání**

- 1) PPD bude poskytovat finanční podporu uvedenou v příloze 1 této smlouvy za účelem provádění klinického hodnocení v souladu s podmínkami Protokolu.
- 2) Poskytovatel a zkoušející tímto berou na vědomí, že platby dle této smlouvy jsou poskytovány platbami od zadavatele. Společnost PPD vyvine veškerou adekvátní snahu, aby zajistila včasné přijetí poskytnutých plateb od zadavatele.
- 3) Společnost PPD prohlašuje, že byla se zkoušejícím uzavřena smlouva na činnosti ve vztahu k provedení klinického hodnocení léků nad rámec činností, za které odpovídá poskytovatel podle této smlouvy, na jejímž základě bude zkoušející a studijní tým odměněni za provedení těchto činností.

### **XV. Doba platnosti smlouvy**

- 1) Tato smlouva se uzavírá na dobu provádění klinického hodnocení.
- 2) V následujících případech je kterákoliv ze smluvních stran oprávněna ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, která je účinná po uplynutí

any member of the study team has ever, in connection with the conduct of a Clinical Study, been accused, investigated or convicted.

### **XIII. 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 Czech Republic.
- 2) The Parties agree to assist each other in conducting the Clinical Study 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.

### **XIV. Financial provisions**

- 1) PPD will provide the financial support set out in Appendix no. 1 attached to this Agreement for the conduct of the Clinical Study in accordance with the terms of the Protocol.
- 2) The Medical Facility and Investigator hereby acknowledge and agree that payments due under this Agreement are pass-through payments from Sponsor. PPD shall exercise reasonable efforts to ensure timely receipt of pass-through payments from Sponsor.
- 3) PPD declares to have executed an agreement with the Investigator regarding activities related to this Clinical Study beyond the activities for which is the Medical Facility responsible for, on the basis of which the Investigator and Study Team are remunerated for conducting such activities.

### **XV. Term of the Agreement**

- 1) This Agreement is concluded for the duration of the Clinical Study.
- 2) In the following situations any of the Parties may terminate this Agreement by giving thirty (30) days written notice, which begins to run on the

t iceti (30) dn ode dne následujícího po doru ení smluvním stranám:

- a) pokud n která smluvní strana neplní n která z ustanovení této smlouvy;
  - b) pokud bude rozhodnuto, že je n která smluvní strana v úpadku podle insolven ního zákona . 182/2006 Sb., ve zn ní pozd jších p edpis ;
  - c) pokud n která smluvní strana pozbude oprávn ní k p sobení v dané oblasti;
  - d) bude-li riziko pro subjekty klinického hodnocení neúm rn zvýšeno;
  - e) pokud pot ebná oprávn ní, ohlášení, povolení nebo souhlasy nezbytné k provedení klinického hodnocení jsou revokovány, pozbudou platnosti bez p íslušného prodloužení, klinické hodnocení je pozastaveno, zakázáno, nebo není zahájeno ve stanovené dob od vzniku oprávn ní;
  - f) v p ípad , že vhodné subjekty nejsou do klinického hodnocení za azeny v as, takže je ohrožen dohodnutý asový rozvrh.
- 3) PPD má dále právo ukon it i p erušit klinické hodnocení a zároveň ukon it tuto smlouvu písemnou výpov dí ú innou po uplynutí t iceti (30) dn ode dne následujícího po doru ení zkoušejícímu a poskytovateli:

- a) v p ípad ukon ení smluvního vztahu mezi firmou PPD Development LLC nebo PPD Global Limited nebo jakoukoli jinou spole ností ve skupin PPD a zadavatelem podle toho, která z t chto spole ností uzav ela smlouvu se zadavatelem;
- b) jestliže nábor subjekt hodnocení v ešitelském centru nebyl ukon en, avšak celkový po et subjekt hodnocení povolených pro klinické hodnocení byl již napln n; nebo
- c) jestliže se zkoušející stane ned v ryhodným i bude diskvalifikován z provedení klinického hodnocení (debarment and disqualification) a bude za azen na tzv. „ ernou listinu“ vedenou FDA v souladu

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 it is declared that any Party to this Agreement is in bankruptcy proceedings according to the insolvency Act no. 182/2006 Coll., as amended;
  - c) if any Party loses its authorization to practice in the given field;
  - d) if the risk for Clinical Study subjects increases disproportionately;
  - e) if a necessary authorization, notification, permit or consent necessary for conducting of the Clinical Study is revoked, its validity expires without appropriate extension, the Clinical Study 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 subjects to the Clinical Study which endangers the agreed time schedule.
- 3) PPD may further terminate or interrupt the Clinical Study and at the same time terminate this Agreement by giving thirty (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) 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;
- b) if the overall Clinical Study enrolment has been met but the enrolment in the Study Site has not been completed yet; or
- c) 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.



s Generic Drug Enforcement Act z roku 1992.

- 4) Smluvní strany se mohou kdykoliv písemně dohodnout na ukonění této smlouvy.
- 5) Okamžitě po obdržení žádosti o ukonění zastaví poskytovatel a zkoušející jak nábor dalších subjektů do klinického hodnocení, tak v lékařské praxi v rámci rozsahu doprovodné procedury podstupované pacienty, kteří již do klinického hodnocení vstoupili, a v možné míře omezí vznik dodatečných nákladů a výdajů.
- 6) Pokud společnost PPD i zadavatel získá v období plnění této smlouvy informace, které zpochybují bezpečnost a účinnost studijního léčiva nebo souvisejícího produktu, anebo pokud bude studijní léčivo schváleno FDA, smluvní strany v dobré víře vyjednájí modifikaci této smlouvy, jež se bude týkat (a) snížení počtu studovaných subjektů, (b) ukonění klinického hodnocení a/nebo (c) úpravy jakýchkoli dalších příslušných ustanovení vyplývajících z této smlouvy.
- 7) Po dokonění i předčasném ukonění klinického hodnocení jsou poskytovatel a/nebo zkoušející povinni předložit společnosti PPD závěrečnou zprávu zahrnující všechny příslušné informace týkající se klinického hodnocení tak, jak je popsáno v Protokolu, včetně všech dat a výsledků klinického hodnocení a rovněž jsou povinni navrátit všechny dříve poskytnuté informace zadavatele i společnosti PPD jejich příslušnému majiteli.
- 8) Po dokonění i předčasném ukonění klinického hodnocení bude veškeré nepoužité studijní léčivo, vybavení a příslušné materiály klinického hodnocení poskytnuté poskytovateli a/nebo zkoušejícímu společnosti PPD i zadavatelem vráceny společnosti PPD.
- 4) The Parties may terminate this Agreement by written 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 Study, cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Clinical Study, 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 Study Drug or related product in doubt or if the Study 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 Study, and/or (iii) modify any other relevant provision of this Agreement.
- 7) Upon completion of the Clinical Study or earlier termination thereof, Medical Facility and/or Investigator shall prepare and forward a final report containing all relevant information for the Clinical Study as described in the Protocol, including all data and Clinical Study results to PPD, and shall return all PPD and Sponsor Confidential Information, as defined herein, to its respective owner.
- 8) Upon completion of the Clinical Study or early termination thereof, all unused Study Drug, compounds, devices and related Clinical Study materials furnished to Medical Facility and/or Investigator by or on behalf of Sponsor or PPD shall be returned to PPD.

#### **lánek XVI. Etické chování**

- 1) Poskytovatel/zkoušející se zavazují, že nebudou, a přímo i nepřímo, prostřednictvím jakékoli třetí strany poskytovat, nabízet nebo slibovat žádnou platbu, dar nebo jinou cenu v cizí měně osobě, aby tak tuto osobu nepatřícně ovlivnili, nebo aby tato osoba byla poskytovateli/zkoušejícímu, společnosti PPD nebo zadavateli nápomocná při získávání

#### **XVI. Ethical Conduct**

- 1) Medical Facility/Investigator undertakes that Medical Facility/Investigator shall not, directly or indirectly through any third party, give, offer or promise any payment, gift or other thing of value to any person in order to improperly influence them or otherwise assist Medical Facility/Investigator, PPD or the Sponsor in obtaining an improper advantage.

ne estného zvýhodnění.

- 2) Poskytovatel/zkoušející se zavazují, že nebudou, a přímo i nepřímo prostřednictvím jakékoli třetí strany přijímat, schvalovat, získávat či požadovat žádnou platbu, dar nebo jinou cenu v c od žádné osoby, která jim bude nabídnuta či předána jako odměna za nepatřivé ovlivnění nebo se záměrem nepatřivě ovlivnit poskytovatele/zkoušejícího, společnost PPD nebo zadavatele.
- 2) Medical Facility/Investigator undertakes that Medical Facility/Investigator shall not, directly or indirectly through any third party, accept, agree or receive or request any payment, gift or other thing of value from any person offered or given as a reward for or with the intention of improperly influencing Medical Facility/Investigator, PPD or the Sponsor.

## XVII.

### Společná a závěrečná ustanovení

- 1) Každá ze smluvních stran stvrzuje, že jakékoli porušení prohlášení či záruk kdykoli během platnosti této smlouvy představuje v každém případě porušení této smlouvy se všemi následky 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. 89/2012 Sb., občanský 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 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.
- 5) Jakékoli vzdání se práva či zdržení se jednání kterékoli smluvní strany v souvislosti s porušením n kterého 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.
- 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. 89/2012 Coll., of the Civil Code, as amended, Act. no. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, as amended and Decree no. 226/2008 Coll., on good clinical practice and conditions for clinical studies, as amended.
- 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.
- 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 Study.

## XVII.

### Closing provisions

- 7) S výjimkou tohoto prohlášení, společnost PPD a zadavatel neposkytují žádné, a přímé i implicitní záruky týkající se tohoto klinického hodnocení, studijního léiva a materiálu i postupu, včetně jakýchkoli garancí obchodovatelnosti i použitelnosti pro určité účely. S výjimkou tohoto prohlášení nebude společnost PPD a zadavatel 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 poskytovatel, jeden zkoušející a jeden PPD.
- 9) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě.
- 10) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí smlouvy má přednost česká verze.
- 7) Except as expressly stated herein, PPD and Sponsor make no warranties, expressed or implied, with respect to the Clinical Study, the Study Drug 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 Study.
- 8) This Agreement is made in three counterparts, of which the Medical Facility, the Investigator and PPD shall receive one.
- 9) Changes and supplements to this Agreement may be made only by written amendment hereto.
- 10) In the case of any discrepancy between the Czech and the English versions of the Agreement, the Czech version shall prevail.

**Na dlekaz souhlasu se znáním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.**

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

**PPD:** \_\_\_\_\_

Datum/date: \_\_\_\_\_

**Poskytovatel/Medical Facility:** \_\_\_\_\_

MUDr. Roman Kraus, MBA

Datum/date: \_\_\_\_\_

**Zkoušející/Investigator:** \_\_\_\_\_

Datum/date: \_\_\_\_\_

**Seznam příloh k této smlouvě :**

Příloha . 1: Rozpis plateb

[Redacted content]

**List of appendices to this Agreement:**

Appendix no. 1: Payment Schedule

[Redacted content]

**Příloha . 1 – Rozpis Plateb**

**Appendix no. 1 – Payment Schedule**

ke smlouvě mezi:  
**PPD Czech Republic, s.r.o.**  
**Poskytovatel: Fakultní nemocnice Brno**  
**Zkoušející: [REDACTED]**

to an Agreement between:  
**PPD Czech Republic, s.r.o.**  
**Medical Facility: Fakultní nemocnice Brno**  
**Investigator: [REDACTED]**

**Actelion**

**Actelion**

**Protokol . [REDACTED]**

**Protocol # [REDACTED]**

[REDACTED]

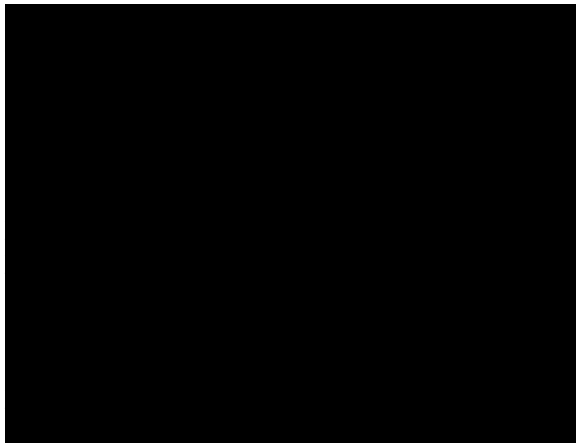
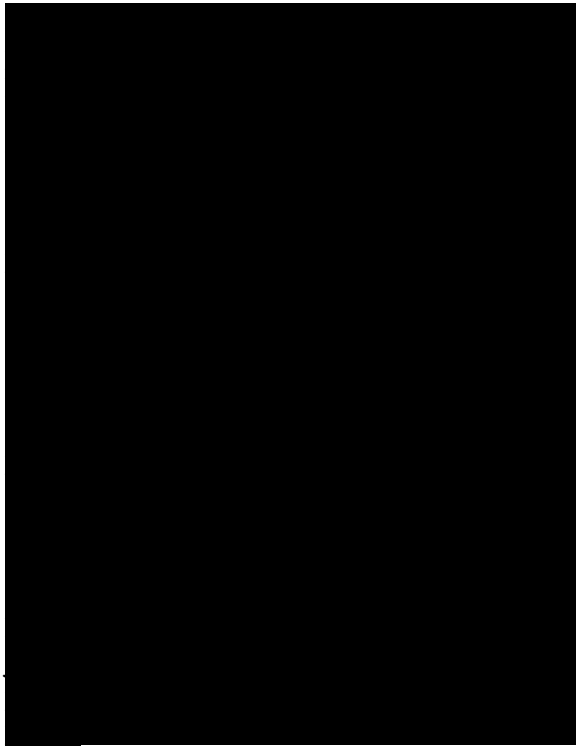
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

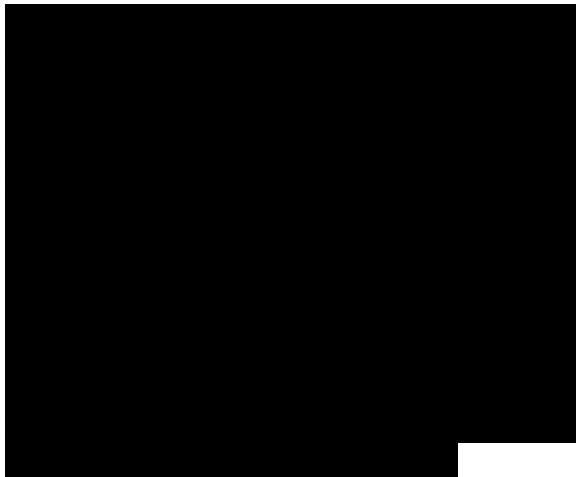
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



**Tabulky plateb / Tables of Payments**

**Hlavní část/Core Study**

Popis Návšt v / Visit Description	Platby za jeden subjekt hodnocení v K / Amount per subject per visit in CZK
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>CELKEM ZA SUBJEKT HODNOCENÍ / TOTAL PER SUBJECT</b>	<b>21.189,-</b>
[REDACTED]	[REDACTED]

**Re-treatment Extension/p elé ení v prodloužení**





[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**PRO substudy/PRO vedlejší klinické hodnocení**

Popis Návšt v / Visit Description	Platby za jeden subjekt hodnocení v K / Amount per subject per visit in CZK
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>TOTAL/CELKEM</b>	<b>2.440,-</b>