

CLINICAL STUDY AGREEMENT**SMLOUVA O KLINICKÉM
HODNOCENÍ**

This Clinical Study Agreement (the “**Agreement**”) is made and entered into as of the _____ day of _____, 2016 (the “**Effective Date**”), by and between:

Tato Smlouva o klinickém hodnocení (dále jen „**Smlouva**“) se sepisuje a uzavírá _____ 2016 (dále jen „**Datum účinnosti**“) mezi:

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
(University Hospital Kralovske Vinohrady)

Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Czech Republic, IN: 00064173, TIN: CZ00064173, represented by Assoc. Prof. Robert Grill, MD, PhD, MHA, Director
Specific symbol: 31022
Reference number: KH 39/2016
(the “**Institution**”)

and

PSI CRO Czech Republic s. r. o.

V Parku 2343/24, 148 00 Praha 4 - Chodov, Czech Republic, IN: 28196775, TIN: CZ28196775, registered in Business Register, Municipal Court in Prague, section C, folio 132148, represented by Petr Vaculík, MD, Country Manager, and Petr Sedlák, PhD, by Power of Attorney (“**PSI**”)

PREAMBLE:

WHEREAS Tetrphase Pharmaceuticals, Inc., 480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, MA 02472, USA (the “**Sponsor**”) is conducting a clinical study (the “**Study**”) of the product Eravacycline (TP-434) (the “**Study Drug**”);

WHEREAS the Study shall be conducted in full compliance with the Sponsor's protocol TP-434-025 “A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter Prospective Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Meropenem in Complicated Intra-

Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady

Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Česká republika, IČ: 00064173, DIČ: CZ00064173, zastoupenou Doc. MUDr. Robertem Grillem, PhD., MHA, ředitelem
Specifický symbol: 31022
Číslo jednací: KH 39/2016
(dále jen „**Zdravotnické zařízení**”)

a

PSI CRO Czech Republic s. r. o.

V Parku 2343/24, 148 00 Praha 4 – Chodov, Česká republika, IČ: 28196775, DIČ: CZ28196775, zapsanou v Obchodním rejstříku, vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 132148, zastoupenou na základě plné moci MUDr. Petrem Vaculíkem, Country Manager, a PhDr. Petrem Sedlákem (dále jen „**PSI**”)

PREAMBULE:

VZHLEDEM K TOMU, že PSI provádí jménem společnosti Tetrphase Pharmaceuticals, Inc., 480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, MA 02472, USA (dále jen „**Zadavatel**”) klinickou studii (dále jen „**Studie**”) přípravku známého jako Eravacycline (TP-434) (dále jen „**Studijní lék**”);

VZHLEDEM K TOMU, že Studie bude provedena v souladu s Protokolem Zadavatele klinické studie TP-434-025 pod názvem „Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená a dvojitě matoucí prospektivní klinická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost Eravacyclinu ve srovnání s Meropenemem u

abdominal Infections” and any amendments thereto (the “**Protocol**”);

WHEREAS the Sponsor has engaged PSI as a contract research organization to set up and conduct the Study in the Czech Republic;

WHEREAS PSI desires to engage the Institution and the Investigator Prof. Robert Gürlich, MD, Ph.D., Surgical Clinic (the “**Investigator**”) to conduct the Study, and the Institution and the Investigator wish to conduct the Study;

The institution agrees that PSI shall conclude with the Investigator a separate Investigator Agreement in which obligations and remuneration of the Investigator and the Study Personnel shall be stipulated.

NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual covenants and promises set forth herein, the parties agree as follows:

1. SERVICES AND OBLIGATIONS

1.1 Conduct of Study/Protocol

(a) The Institution shall provide the necessary facilities, equipment and support for the conduct the Study by the Investigator in accordance with this Agreement and the Protocol. In the event of a conflict, the Agreement shall govern as to budget and administrative issues; the Protocol shall govern as to the scientific and operational aspects of the Study.

(b) The Study shall be conducted at Surgical clinic at University Hospital Kralovske Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha, Czech Republic. The Institution via the Investigator shall ensure that all individuals and entities who perform any portion of the Study under his/her supervision (the “**Study Personnel**”) conduct the Study in accordance with the Protocol and the terms and conditions of this Agreement

(c) The Protocol shall be considered final, in the version approved and adopted by the Sponsor,

pacientů s komplikovanými intra-abdominálními infekcemi” a všemi jeho dodatky (dále jen „**Protokol**”);

VZHLEDEM K TOMU, že Zadavatel angažoval PSI jako smluvní výzkumnou organizaci, aby zorganizovala a provedla Studii v České republice;

VZHLEDEM K TOMU, že PSI si přeje na provádění Studie angažovat Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího Prof. MUDr. Roberta Gürlicha, CSc., Chirurgická klinika (dále jen „**Hlavní zkoušející**”), a Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející si přejí provádět Studii;

Zdravotnické zařízení souhlasí, že PSI uzavře s Hlavním zkoušejícím separátní smlouvu, ve které budou uvedeny povinnosti a odměna Hlavního zkoušejícího a členů týmu;

NYNÍ SE PROTO při zvážení vzájemných ujednání a závazků uvedených v této Smlouvě, strany dohodly následovně:

1. SLUŽBY A POVINNOSTI

1.1 Provádění Studie/Protokol

(a) Zdravotnické zařízení poskytne potřebné zázemí, vybavení a podporu pro provedení Studie Hlavnímu zkoušejícímu, který provede klinickou studii v souladu s touto Smlouvou a Protokolem. V případě rozporu se otázky rozpočtu Studie a administrativní otázky budou řídit touto Smlouvou a Protokol bude určující ve vědeckých a provozních aspektech Studie.

(b) Studie bude provedena na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Česká republika. Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího zajistí, aby všechny fyzické i právnické osoby podílející se na provádění Studie pod jeho dohledem (dále jen „**Studijní personál**”) prováděly Studii v souladu s Protokolem a podmínkami stanovenými touto Smlouvou.

(c) Znění Protokolu bude považováno za konečné po schválení Zadavatelem, podepsání

after it is signed by PSI and the Investigator and approved by the Státní ústav pro kontrolu léčiv (State Institute for Drug Control), Local Ethics Committee and Multicentre Ethics Committee (the "RA/EC"). Only the Sponsor may modify the Protocol. Any amendment to the Protocol must be notified to and/or approved by the RA/EC in accordance with the Applicable Regulatory Requirements (as defined below) to become effective. Any such amendment to the Protocol shall automatically be incorporated in this Agreement once the approvals of the RA/EC are obtained.

(d) The Study shall not commence prior to receipt of written approval by the RA/EC and signing of this Agreement. The expected duration of the Study at the Institution shall be since November 2016 until September 2017.

(e) The Study shall be conducted on the basis of the Multicenter Ethics Committee Opinion, Reference No. KH/39/0/2016 issued on the 10th September 2016, the Institution's Ethics Committee Opinion, Reference No. KH/30//0/2016 issued on the 10th September 2016 and Approval of the State Institute for Drug Control Reference No. 189995/16-I issued on the 2nd September 2016. PSI shall be responsible for communication with RA/EC.

1.2 Regulatory Compliance of Study

The Institution agrees that the Investigator and all Study Personnel shall conduct the Study in strict compliance with: (i) all applicable laws and regulations applicable to the conduct of clinical trials, including without limitation Act No. 378/2007 Coll., on Drugs, Act No. 372/2011 Coll., on Medical Services and Regulation No. 226/2008 Coll., specifying the correct clinical practice and stipulating the detailed conditions of the clinical assessment of therapeutic agents, (ii) all generally accepted standards of good clinical practice, including without limitation the current Good Clinical Practices Guidelines of the International Conference on Harmonization, (iii)

PSI a Hlavním zkoušejícím a schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv, místními etickými komisemi a multicentrickou etickou komisí (dále jen „RO/EK“). Protokol smí upravovat pouze Zadavatel. Aby se stal účinným, musí být každý dodatek nebo doplnění Protokolu oznámeno a (nebo) schváleno RO/EK v souladu s Platnými regulačními požadavky (jak jsou definovány níže). Každý takový dodatek Protokolu bude automaticky zakomponován do této Smlouvy, jakmile bude obdrženo schválení RO/EK.

(d) Studie nebude zahájena před obdržáním písemného schválení RO/EK a podpisem této Smlouvy. Studie bude provedena v předpokládaném období od listopadu 2016 do září 2017.

(e) Studie bude provedena na základě stanoviska multicentrické etické komise ze dne 10. srpna 2016, sp. zn. KH/39/0/2016, etické komise Zdravotnického zařízení sp. zn. KH/39/0/2016 ze dne 10. srpna 2016 a povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv č.j. 189995/16-I ze dne 2. září 2016. Za komunikaci s RO/EK je odpovědná společnost PSI.

1.2 Vyhovění Studie regulačním požadavkům

Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející a Studijní personál provedou Studii ve striktní shodě se: (i) všemi zákony a předpisy platnými pro provádění klinického hodnocení včetně zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech, zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách, vyhlášky č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (ii) všemi obecně přijímanými standardy správné klinické praxe včetně (mimo jiné) aktuálně Platných postupů Správné klinické praxe z Mezinárodní konference pro harmonizaci, (iii) zákony týkajícími se ochrany údajů a soukromí údajů včetně zákona č.

the laws related to data protection and data privacy, including without limitation the Act No. 101/2000 Coll., on data protection, and (iv) any other applicable law and regulations (collectively, the “**Applicable Regulatory Requirements**”). The Investigator, in cooperation with PSI, shall ensure that all Study Personnel are trained in good clinical practice and all aspects of the Protocol.

1.3 Study Subjects

(a) The Institution, via the Investigator, shall ensure that the rights and welfare of the Study Subjects are protected, and that the Investigator shall conduct the Study in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (as amended from time to time). A “**Study Subject**” is an individual taking part in the Study to whom the Investigational Medicinal Product is administered, or takes part in the Study as a control person.

(b) The estimated number of subjects to be enrolled by the Investigator [REDACTED]. Detailed criteria of subjects to be enrolled in the Study are provided in the Protocol. PSI reserves the right to unilaterally reduce or increase the number of Study Subjects upon written notice to the Investigator at any time and with immediate effect.

1.4 Clinical Supplies

(a) PSI agrees to provide the Investigational Medicinal Product (defined below), including the Study Drug and comparator at no cost to the Institution or the Investigator in amounts sufficient for the conduct of the Study, as well as certain equipment and materials to be determined by PSI at its sole discretion (the “**Study Supplies**”). The parties acknowledge and agree that certain drugs used as supporting therapy will be provided/supplied by the Institution. PSI will reimburse the costs of supporting therapy drugs supplied by the Institution. All drugs used as supporting therapy and/or comparators and the

101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, a (iv) všemi dalšími Platnými zákony a předpisy (souhrnně „**Platné regulační požadavky**“). Hlavní zkoušející, ve spolupráci s PSI zajistí, aby byli všichni členové Studijního personálu vyškoleni ve správné klinické praxi a ve všech aspektech Protokolu.

1.3 Subjekty Studie

(a) Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího zajistí, aby byla chráněna práva a zdraví Subjektů studie, a že Hlavní zkoušející bude Studii provádět v souladu s etickými zásadami Helsinské Deklarace Světového lékařského sdružení (v platném znění). „**Subjektem studie**“ se rozumí osoba, která se účastní Studie a které byl podán Hodnocený léčivý přípravek, nebo která se účastní Studie jako kontrolní osoba.

(b) Předpokládaný počet Subjektů studie, kteří budou Hlavním zkoušejícím zařazeni do Studie, [REDACTED]. Podrobná kritéria pro zařazování subjektů do Studie jsou uvedena v Protokolu. PSI si vyhrazuje právo kdykoli s okamžitou platností jednostranně snížit nebo zvýšit počet Subjektů ve Studii prostřednictvím písemného oznámení Hlavnímu zkoušejícímu.

1.4 Klinický materiál

(a) PSI souhlasí, že poskytne Zdravotnickému zařízení zdarma Hodnocený Studijní lék a komparátory (v množství dostatečném pro provedení Studie, stejně jako určité vybavení a materiál, jež určí PSI dle svého výhradního uvážení („**Studijní materiál**“)). Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že všechny léky používané jako podpůrná terapie budou poskytnuty Zdravotnickým zařízením. Náklady za léky použité jako podpůrná terapie poskytnuté Zdravotnickým zařízením budou v zastoupení Zadavatele proplaceny PSI. Veškeré léky používané jako podpůrná terapie a/nebo

Study Drug are hereinafter collectively referred to as the “**Investigational Medicinal Product**”. Immediately upon receipt of the Investigational Medicinal Product and Study Supplies (collectively, the “**Clinical Supplies**”) provided by PSI, the Institution, through the Pharmacist and/or the Investigator, shall provide PSI with an acknowledgement of receipt. Unless stated otherwise in writing by PSI, (i) all Investigational Medicinal Product provided by PSI, until administered or dispensed to the Study Subject during the course of the Study, and (ii) all Study Supplies are and will remain the sole property of PSI or the Sponsor (as the case may be).

(b) The Institution acknowledges and agrees that the pharmacist, who is an employee of the institution (the “**Pharmacist**”), shall be part of the Study Personnel. The Pharmacist, supported/supervised by the Investigator as a member of the Study Personnel and supported by other Study Personnel members, shall be responsible for handling and storage of the Investigational Medicinal Product at the Surgical Clinic of the Institution. The Pharmacist shall perform the following, including but not limited to: acceptance, maintenance, storage and dispensing of Investigational Medicinal Products in accordance with the Protocol and Applicable Regulatory Requirements, especially in accordance with § 19, Art. 1 d) Act No. 226/2008 Coll., as amended, and in accordance with regulation of SUKL LEK-12 and in the manner outlined in the Protocol and any additional documents provided by PSI and/or the Sponsor. The remuneration of the Pharmacist shall be governed by the separate agreement to be concluded between PSI and the Pharmacist. The Institution agrees that the Investigator and Study Personnel shall use the Clinical Supplies solely for the purpose of conducting the Study in accordance with the Protocol and for no other purpose, and the Institution agrees that the Investigator and the Study Personnel shall not transfer the Clinical Supplies to any third parties. The Investigator and/or Pharmacist shall be

komparátory a Studijní lék budou dále označovány jako „**Hodnocený léčivý přípravek**“. Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího nebo Farmaceuta neprodleně potvrdí PSI příjem Hodnoceného léčivého přípravku a Studijního materiálu (dále jen souhrnně „**Klinický materiál**“) poskytnutého PSI, jakmile je obdrží. Pokud PSI písemně nestanoví jinak, (i) veškerý Hodnocený léčivý přípravek, poskytnutý PSI, dokud nebude v průběhu Studie podán nebo vydán Subjektu studie a (ii) veškerý Studijní materiál je a zůstane výhradním majetkem PSI nebo (případně) Zadavatele.

(b) Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že členem Studijního týmu bude farmaceut (dále jen „**Farmaceut**“), který je v pracovním poměru ke Zdravotnickému zařízení, a který bude zodpovědný, a bude v tom podpořen a pod dohledem Hlavního zkoušejícího jakožto člen Studijního personálu a podpořen členy Studijního personálu, za převzetí Hodnoceného léčivého přípravku, a dále za jeho řádné skladování v řešitelském centru na Chirurgické klinice Zdravotnického zařízení a jeho výdej pro účely provádění Studie dle platných regulačních požadavků, zejména pak dle § 19, odst. 1, písm. d) vyhlášky č. 226/2008 Sb., v platném znění a dle pokynu SÚKL LEK-12 a způsobem specifikovaným v Protokolu a dalších dokumentech poskytnutých PSI a/nebo Zadavatelem. Odměna Farmaceuta bude zajištěna v rámci separátní smlouvy uzavřené mezi PSI a Farmaceutem. Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející a Studijní personál bude Klinický materiál používat pouze za účelem provádění Studie v souladu s Protokolem a pro žádné jiné účely, a dále Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející nebo Studijní personál nepředá Klinický materiál žádné třetí straně. Za jim svěřený Klinický materiál zodpovídá Hlavní zkoušející/Farmaceut PSI a Zadavateli Studie a v případě ztráty, poškození nebo zničení Klinického materiálu neprodleně písemně uvědomí PSI.

responsible to PSI and the Sponsor for the Clinical Supplies entrusted to them and shall notify PSI immediately in writing, if any Clinical Supplies are lost, damaged or destroyed.

(c) Upon completion or termination of the Study or at PSI's request, the Institution, through the Pharmacist and/or the Investigator, shall (i) deliver all unused Study Supplies to the address indicated by PSI or (ii) deliver any and all Investigational Medicinal Product to the address indicated by PSI.

1.5 Informed Consent

(a) PSI shall provide the Investigator with an Information for the Patient and template Informed Consent Form approved by the Sponsor and the RA/EC (the "**Informed Consent Form**") which the investigator shall use in the Study. Changes to the Informed Consent Form shall not be implemented unless and until PSI is notified and, in full agreement with the Sponsor, gives its written approval.

(b) The Investigator shall inform each Study Subject or the Study Subject's legal representative that the Investigational Medicinal Product is being used for a clinical trial, and, prior to performing any Study-specific procedures on the Study Subject, obtain from each Study Subject an Informed Consent Form signed in accordance with the Applicable Regulatory Requirements. The Informed Consent Form shall be executed in two originals with one original provided to the Study Subject and the other placed in the Investigator onsite study file (OSF).

1.6 Case Report Forms and Study Data

(a) PSI shall supply the forms to be used and completed by the Investigator to document a Study Subject's participation in the Study (the "**Case Report Forms**"). The Investigator shall record all data generated as a result of conducting the Study (the "**Study Data**") in a

(c) Při dokončení nebo ukončení Studie nebo na žádost PSI, Zdravotnické zařízení prostřednictvím Farmaceuta a/nebo Hlavního zkoušejícího (i) vrátí veškerý nepoužitý Studijní materiál na adresu určenou PSI, (ii) doručí, na náklady PSI, veškerý Hodnocený léčivý přípravek na adresu určenou PSI.

1.5 Informovaný souhlas

(a) PSI poskytne Hlavnímu zkoušejícímu Informace pro pacienty a vzorový Informovaný souhlas schválený Zadavatelem studie a RO/EK (dále jen „**Informovaný souhlas**“), který Hlavní zkoušející použije při provádění Studie. V Informovaném souhlase nesmí být prováděny žádné změny, pokud/dokud nebyla informována PSI a pokud/dokud PSI se souhlasem Zadavatele neposkytne písemný souhlas s těmito změnami.

(b) Hlavní zkoušející podá každému Subjektu studie nebo jeho zákonnému zástupci informace o tom, že pro klinické hodnocení se používá Hodnocený léčivý přípravek, a předtím, než u Subjektu studie začne provádět jakékoli Studijní postupy, od něj v souladu s Platnými regulačními požadavky získá podepsaný Informovaný souhlas. Informovaný souhlas bude podepsán ve dvou vyhotoveních. Jeden originál bude poskytnut Subjektu studie a druhý bude uložen v záznamech Hlavního zkoušejícího uchovávaných ve Zdravotnickém zařízení (OSF).

1.6 Záznamy Subjektu studie a Studijní údaje

(a) PSI dodá formuláře, které Hlavní zkoušející použije a vyplní pro zdokumentování účasti Subjektů studie ve Studii (dále jen „**Záznamy Subjektu Studie**“). Hlavní zkoušející bude zaznamenávat veškeré údaje získané v průběhu provádění Studie (dále jen „**Studijní údaje**“)

timely, accurate and complete manner in the form described in the Protocol and shall ensure that the Case Report Forms for each Study Subject are duly signed and dated. To the extent the Study requires completion of electronic Case Report Forms, Institution and the Investigator shall ensure that they have implemented and maintains appropriate computer security sufficient to protect the confidentiality, integrity and availability of such Data in accordance with the Applicable Regulatory Requirements.

(b) The Investigator and the Institution shall take reasonable and customary precautions to prevent the loss or alteration of any Study Data. The Institution and the Investigator acknowledge and agree that the Sponsor shall own all Study Data.

1.7 Adverse Events

The Institution agrees that the Investigator shall immediately and fully inform the Sponsor, PSI and, when applicable, the RA/EC of any significant risks, adverse events or unexpected results related to the Study, according to the Applicable Regulatory Requirements and the Protocol provisions.

1.8 Suspension of Study

PSI or the Sponsor may suspend the Study at any time for any reason upon written notice, which suspension shall not be deemed a material breach of this Agreement.

1.9 Financial Disclosure

The Institution agrees that the Investigator shall complete and return to PSI the financial disclosure document provided by PSI, which document discloses the amounts payable to Investigator and any financial interests, including, but not limited to, compensation arrangements, which the Investigator, and/or his or her family members may have in the Sponsor and/or the Investigational Medicinal Product. The Investigator shall also ensure that any Study

včas, přesně a úplně do formuláře tak, jak je popsáno v Protokolu studie a zajistí, aby veškeré Záznamy Subjektu studie byly náležitě podepsány a datovány. V rozsahu, v jakém Studie vyžaduje vyplňování elektronických Záznamů Subjektů studie, zajistí Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející přiměřené zabezpečení počítače postačující k ochraně důvěrnosti, neporušenosti a dostupnosti těchto údajů v souladu s Platnými regulačními požadavky.

(b) Hlavní zkoušející a Zdravotnické zařízení učiní odpovídající opatření, aby nedošlo ke ztrátě nebo změně žádných Studijních údajů. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející uznávají a souhlasí, že Zadavatel je vlastníkem veškerých Studijních údajů.

1.7 Nežádoucí příhody

Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející bude v souladu s Platnými regulačními požadavky a ustanoveními Protokolu neprodleně informovat Zadavatele, PSI a případně RO/EK o jakýchkoli významných rizicích, nežádoucích příhodách nebo nečekaných výsledcích souvisejících se Studií.

1.8 Přerušování Studie

PSI nebo Zadavatel studie mohou prostřednictvím písemného oznámení kdykoli z jakéhokoli důvodu Studii přerušit, přičemž toto přerušování nebude považováno za porušení této Smlouvy.

1.9 Finanční výkaz

Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející vyplní a odevzdá PSI finanční výkaz poskytnutý PSI, v němž jsou uvedeny částky splatné Hlavnímu zkoušejícímu a veškeré finanční nároky včetně ujednání o kompenzaci, které Hlavní zkoušející a jeho rodina mohou uplatnit vůči Zadavateli a/nebo v souvislosti s Hodnoceným léčivým přípravkem. Hlavní zkoušející také zajistí, aby (případně) tento výkaz vyplnil i ostatní Studijní personál a odevzdal jej

Personnel (if applicable) complete and provide PSI with such financial disclosure forms. Such financial disclosure forms shall be kept updated for a period of one (1) year after Study completion.

2. COMPENSATION

(a) The compensation for the conduct of the Study is defined in the **Fee and Payment Schedule** enclosed as **Appendix A**. PSI declares that the amounts stated in the Appendix A present 20 % of the total budget of the Study. This amount included in the Fee and Payment Schedule represents the entire compensation to Institution under this Agreement and it includes without limitation, all work and care specified in the Protocol, the use of the facilities and equipment, staff costs (except remuneration of the Investigator and the Study Personnel which shall be the subject of a separate Investigator Agreement and the Pharmacist, which shall be the subject of a separate Pharmacist Agreement), administrative costs, overhead, third party costs, taxes (except of VAT), and other expenses etc. The Fee and Payment Schedule may be modified solely through prior written consent by the parties.

(b) PSI shall not make any payments for any Study Subject who has been enrolled into the Study in violation of the Protocol, whose CRFs have not been completed properly or whose Informed Consent Forms have not been properly executed.

3. CONFIDENTIALITY

(a) **“Confidential Information”** means all confidential or proprietary information or data, of whatever kind and however memorialized, whether recorded in written, graphic, oral, electronic or other form, that are: (a) disclosed by or on behalf of PSI and/or the Sponsor to the Institution, the Investigator and/or the Study Personnel in connection with this Agreement or (b) invented, developed or generated by the Institution, the Investigator and/or the Study

PSI. Tyto finanční výkazy budou aktualizovány po dobu jednoho (1) roku od dokončení Studie.

2. KOMPENZACE

(a) Kompenzace za provedení Studie je stanovena v **Rozpisu plateb** přiloženém k této Smlouvě jako **Příloha A**. PSI prohlašuje, že částky uvedené v příloze A představují 20% celkového rozpočtu Studie. Tato částka uvedená v Rozpise plateb představuje celkovou kompenzaci vyplacenou Zdravotnickému zařízení na základě této Smlouvy a zahrnuje veškeré úkony a péči uvedenou v Protokolu, použití zařízení a vybavení, náklady na personál (kromě odměny Hlavního zkoušejícího a Studijního personálu, která bude stanovena v samostatné smlouvě s Hlavním zkoušejícím a kromě odměny Farmaceuta, která bude stanovena v samostatné smlouvě s Farmaceutem), administrativní náklady, režii, náklady spojené s třetími stranami, daně (kromě DPH) a jiné výdaje, atd. Rozpis plateb lze měnit výhradně na základě předchozího písemného souhlasu smluvních stran.

(b) PSI neprovede žádnou platbu za žádný Subjekt studie, který byl zařazen do Studie porušením Protokolu, jehož Záznamy Subjektu studie nebudou řádně vyplněny nebo jehož Informované souhlasy nebudou řádně podepsány.

3. DŮVĚRNOST

(a) Za „**Důvěrné informace**“ se považují veškeré informace nebo údaje, ať už zaznamenané v písemné, grafické, ústní, elektronické nebo jiné podobě, které jsou: (a) zpřístupněny PSI a (nebo) Zadavatelem či jejich jménem Zdravotnickému zařízení, Hlavnímu zkoušejícímu a (nebo) Studijnímu personálu v souvislosti s touto Smlouvou, nebo (b) vynalezeny, vyvinuty nebo vytvořeny Zdravotnickým zařízením, Hlavním zkoušejícím a (nebo) Studijním personálem

Personnel as a result of performing the Study under this Agreement. The Confidential Information shall include, without limitation, the Study, the Study Drug, the Protocol, the Investigator's Brochure, the Study Data, information regarding the Sponsor, PSI and their affiliates. All Confidential Information shall belong solely and exclusively to PSI or the Sponsor, as the case may be.

(b) Confidential Information does not include information that (i) is in the public domain at the time of its disclosure to the Institution and/or the Investigator by PSI, the Sponsor or persons authorized by PSI or the Sponsor, (ii) was, as evidenced by written records or other competent proof, in the Institution's and/or Investigator's possession prior to its disclosure without obligations of confidentiality with respect thereto, or (iii) enters the public domain as a result of a third party's activities, through no act or omission by the Investigator, the Institution or any Study Personnel.

(c) The Institution, including its employees, and those under its supervision, shall keep all Confidential Information in strict confidence. The Investigator shall ensure that he/she and the Study Personnel maintain the confidentiality of the Confidential Information. The Institution and the Investigator, including Study Personnel, agree to not disclose any Confidential Information to any third party except as permitted by this Agreement or use any Confidential Information for any other purpose or exceeding the extent required to perform the Study, except as may be authorized by PSI's or the Sponsor's prior written consent. The parties hereto understand that the unauthorized disclosure of the Confidential Information would be detrimental and cause irreparable harm to PSI and/or the Sponsor. The Investigator shall ensure that the Study Personnel are bound by obligations of confidentiality no less stringent than those contained in this Article 3 and shall be liable to

v důsledku provádění Studie dle této Smlouvy. Důvěrné informace zahrnují Studii, Studijní lék, Protokol, Soubor informací pro zkoušejícího, Studijní údaje, informace týkající se Zadavatele studie, PSI a jejich poboček. Veškeré Důvěrné informace jsou ve výhradním vlastnictví PSI, popřípadě Zadavatele.

(b) Důvěrné informace nezahrnují informace, které (i) jsou veřejně dostupné v době jejich předání Zdravotnickému zařízení a (nebo) Hlavnímu zkoušejícímu PSI, Zadavatelem nebo jimi oprávněnými osobami, (ii) byly dle písemných záznamů nebo jiných důkazů ve vlastnictví Zdravotnického zařízení a (nebo) Hlavního zkoušejícího předtím, než jim byly poskytnuty PSI, bez povinnosti zachovávat jejich důvěrnost, nebo (iii) které se stanou veřejně dostupnými na základě činností třetí strany, nikoli na základě opomenutí Hlavního zkoušejícího, Zdravotnického zařízení nebo Studijního personálu.

(c) Zdravotnické zařízení, včetně svých zaměstnanců a osob pod svým dohledem, bude zachovávat přísnou důvěrnost Důvěrných informací. Hlavní zkoušející zajistí, aby on sám a členové Studijního personálu zachovávali důvěrnost Důvěrných informací. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí s tím, že nepředají Důvěrné informace žádné třetí straně s výjimkou situací, ve kterých to dovoluje tato Smlouva, a že nebudou používat Důvěrné informace jinak, než pro účely provedení Studie s výjimkou situací, v nichž takové použití bude písemně povoleno PSI a (nebo) Zadavatelem studie. Smluvní strany tímto usuzují, že nepovolené předání Důvěrných informací není v jejich zájmu a mohlo by způsobit nenapravitelné škody PSI a (nebo) Zadavateli studie. Hlavní zkoušející zajistí, aby Studijní personál byl vázán povinností zachovávat důvěrnost neméně přísnou, než je povinnost stanovená v tomto článku 3, a za porušení této

PSI and the Sponsor for breach by the Study Personnel.

(d) The foregoing obligations of confidentiality shall not apply to the disclosure of Confidential Information in compliance with Applicable Regulatory Requirements or order of a court of competent jurisdiction. In the event the Institution, the Investigator or any Study Personnel are compelled by an order of a court of competent jurisdiction or based on the Applicable Regulatory Requirements, to disclose Confidential Information or any part thereof, the Institution and/or the Investigator shall without delay notify the Sponsor and PSI to this effect in writing and the Institution and the Investigator shall use all reasonable efforts to assist PSI or the Sponsor in obtaining a protective order or other remedy protecting the confidentiality of such information required to be disclosed.

(e) The obligations of confidentiality shall survive the expiry or earlier termination of this Agreement by a period of ten (10) years.

4. INTELLECTUAL PROPERTY

(a) The Institution acknowledges and agrees that the Sponsor shall have exclusive ownership rights to all discoveries, inventions, technologies, results, Study Data, information, know-how, copyright work, concepts or ideas, whether or not patentable, created, developed, conceived or reduced to practice in connection with the conduct of the Study and/or the use of the Investigational Medicinal Product, together with all intellectual property rights relating thereto ("**Intellectual Property**"). The Institution, via Investigator, shall promptly disclose in writing to PSI and the Sponsor all Intellectual Property made by the Institution, the Investigator and/or the Study Personnel. All Intellectual Property and any information with respect thereto shall be Confidential Information subject to the obligations set forth in Article 3 of this Agreement.

povinnosti Studijním personálem bude odpovědný PSI a Zadavatel.

(d) Uvedená povinnost zachovávat důvěrnost se nevztahuje na předání Důvěrných informací v souladu s Platnými regulačními požadavky nebo soudním příkazem příslušného soudu. V případě, že bude Zdravotnické zařízení, Hlavní zkoušející nebo kterýkoli člen Studijního personálu nucen soudním příkazem nebo na základě Platných regulačních požadavků předat Důvěrné informace nebo jejich část, jsou Zdravotnické zařízení a (nebo) Hlavní zkoušející povinni neprodleně písemně informovat Zadavatele a PSI a použít všech dostupných prostředků, aby pomohli PSI a Zadavateli získat ochranný soudní příkaz nebo jiné opatření k ochraně důvěrnosti těchto informací, jejichž předání je požadováno.

(e) Povinnost zachovávat důvěrnost je platná po dobu deseti (10) let od skončení platnosti nebo dřívějšího vypovězení této Smlouvy.

4. DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ

(a) Zdravotnické zařízení uznává a souhlasí, že Zadavatel bude mít výhradní vlastnická práva ke všem objevům, vynálezům, technologiím, výsledkům, Studijním údajům, informacím, know-how, autorskému dílu, koncepcím a nápadům, ať už patentovatelným či nikoli, vytvořeným, vyvinutým, vynalezeným nebo uvedeným do praxe v souvislosti s prováděním Studie, a (nebo) používáním Hodnoceného léčivého přípravku společně s právy duševního vlastnictví s nimi souvisejícími („**Duševní vlastnictví**“). Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího bude neprodleně písemně informovat PSI a Zadavatele o veškerém Duševním vlastnictví vytvořeném Zdravotnickým zařízením, Hlavním zkoušejícím a (nebo) Studijním personálem. Veškeré Duševní vlastnictví a jakékoli informace s ním související budou Důvěrnými informacemi, na něž se vztahují povinnosti stanovené v článku 3 této Smlouvy.

(b) To the extent permitted by Czech laws the Institution agrees to assign and hereby assigns all of its rights, title, and interest in and to all Intellectual Property to the Sponsor, with no further payment or other obligation to the Institution. Upon the Sponsor's request, the Institution shall execute such documents and take such other actions as the Sponsor deems necessary for the Sponsor to obtain such ownership and to apply for, secure, and maintain patent or other proprietary protection of such Intellectual Property exclusively on its behalf. In the event the Sponsor is unable for any reason, after good faith and all reasonable effort, to secure the Institution's or the Investigator's signature on any document which the Institution or the Investigator is required to execute in accordance with the terms of this Article 4, the Institution hereby irrevocably designates and appoints the Sponsor and its duly authorized officers and agents to act for and on their behalf to execute, verify and file any such documents with the same legal force and effect as if executed by the Institution. To the extent that the applicable law does not allow for the transfer of any of the Intellectual Property rights, the Institution hereby grants the Sponsor an exclusive, perpetual, irrevocable, worldwide and royalty free license, with the right to sublicense to any third party, to use such Intellectual Property for any purposes.

5. PUBLICATION AND PUBLICITY

5.1 Publication

(a) The Institution acknowledges that the Study is part of a multicenter trial and as such may not publish prior to the multicenter publication and in the event there is no multicenter publication after twenty four (24) months of Study end. Publications and presentations derived from the Study must be previously approved by the

(b) Zdravotnické zařízení souhlasí s postoupením a tímto postupuje všechna svá práva, je-li to v souladu s českým právem, na Duševní vlastnictví Zadavateli bez nároku na jakékoli další finanční plnění ze strany Zadavatele. Na základě žádosti Zadavatele podepíše Zdravotnické zařízení takové dokumenty a přijme taková opatření, která bude Zadavatel považovat za nutná, aby Zadavateli výhradně jeho jménem pomohlo toto vlastnictví získat, požádat o patent nebo jinou majetkovou ochranu takového duševního vlastnictví, zajišťovat je a udržovat v platnosti. V případě, že Zadavatel není z jakéhokoli důvodu schopen v dobré víře a po vynaložení přiměřeného úsilí zajistit podpis Zdravotnického zařízení nebo Hlavního zkoušejícího na některém dokumentu, jehož podepsání Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím je vyžadováno v souladu s podmínkami tohoto Článku 4, Zdravotnické zařízení tímto neodvolatelně určuje Zadavatele a jeho řádně autorizované funkcionáře a zástupce, aby jednali za Zdravotnické zařízení a jeho jménem a podepisovali, ověřovali a archivovali takové dokumenty se stejnou právní platností a účinností, jako kdyby byly podepsány Zdravotnickým zařízením. V rozsahu, ve kterém platné zákony nedovolují převod práv na Duševní vlastnictví, Zdravotnické zařízení tímto uděluje Zadavateli výhradní neomezené neodvolatelné bezplatné oprávnění užívat toto Duševní vlastnictví k jakýmkoli účelům platné po celém světě a s právem udělit toto oprávnění třetí straně.

5. PUBLIKACE A PROPAGACE

5.1 Publikace

(a) Zdravotnické zařízení uznává, že Studie je součástí multicentrického klinického hodnocení a z tohoto důvodu jim není dovoleno publikovat výsledky předtím, než budou uveřejněny výsledky celého multicentrického hodnocení a v případě, že výsledky multicentrického hodnocení uveřejněny nebudou, nesmí

Sponsor and should include input from the Investigator, his/her colleagues, other investigators in this Study, and the Sponsor personnel. Such input should be reflected in publication authorship and agreement regarding order of authors should be established before writing a manuscript and will be consistent with generally accepted scientific standards. The investigators interested in participating in, presenting, and/or writing a manuscript should contact the Sponsor. Selection of authors will be governed by the Sponsor, based on the individual contribution to the Study.

(b) The Institution and Investigator shall ensure that at least sixty (60) days prior to submitting or presenting a manuscript or other material relating to the Study to a publisher, reviewer, or another outside person, the Institution shall provide to the Sponsor a copy of all such manuscripts and materials and allow the Sponsor sixty (60) days to review and comment on them. The Institution shall delete all references to the Sponsor's Confidential Information in any paper or presentation, and at the Sponsor's request, delay such publication for up to 45 days in order to permit the Sponsor to delete any reference to Sponsor's Confidential Information and/or to obtain appropriate intellectual property protection on any Confidential Information contained in the Publication.

5.2 Publicity

The Institution shall not use PSI's or the Sponsor's name, the names of any of their employees, symbols, or trademarks in any advertising, sales promotional material, or press release without the prior written permission of PSI or the Sponsor, as applicable, except to the extent such disclosure is required to comply with the Applicable Regulatory Requirements.

Zdravotnické zařízení ani Hlavní zkoušející, bez předchozího souhlasu Zadavatele, uveřejnit výsledky studie po dobu dvaceti čtyř (24) měsíců od skončení Studie. Publikace a prezentace vyplývající ze Studie by měly zahrnovat vstup od Hlavního zkoušejícího, jeho kolegů, ostatních zkoušejících v této Studii a zaměstnanců Zadavatele. Tento vstup by měl být zohledněn v autorství publikace a před napsáním rukopisu by měla být uzavřena dohoda o pořadí autorů dle všeobecně přijímaných vědeckých standardů. Zkoušející, kteří mají zájem o účast, prezentaci a (nebo) napsání rukopisu by měli kontaktovat Zadavatele. Autory vybere Zadavatel studie v závislosti na individuálním podílu na Studii.

(b) Nejméně šedesát (60) dnů před předložením nebo prezentací rukopisu nebo jiného materiálu týkajícího se Studie vydavateli, recenzentovi nebo jiné externí osobě poskytne Zdravotnické zařízení Zadavateli kopii všech těchto rukopisů a materiálů a poskytne Zadavateli šedesát (60) dnů na jejich revizi a komentář. Zdravotnické zařízení ze všech referátů nebo prezentací odstraní veškeré odkazy na Důvěrné informace Zadavatele a na žádost Zadavatele odloží uveřejnění až o 45 dnů, aby tak umožnili Zadavateli studie odstranit veškeré odkazy na Důvěrné informace Zadavatele a (nebo) získat příslušnou ochranu Duševního vlastnictví vztahující se na veškeré Důvěrné informace obsažené v publikaci.

5.2 Propagace

Zdravotnické zařízení nebude používat název společnosti PSI ani Zadavatele, jména jejich zaměstnanců, symboly ani ochranné známky v žádných reklamních, prodejně propagačních materiálech ani tiskových zprávách bez předchozího písemného souhlasu PSI nebo Zadavatele, kromě případů, kdy je takové zpřístupnění vyžadováno z důvodu vyhovění Platným regulačním požadavkům.

6. INDEMNIFICATIONS, NOTIFICATION OF CLAIMS AND INSURANCE

6.1 PSI's Indemnity Obligations

PSI expressly disclaims any and all liability whatsoever in connection with the Sponsor Drug and the Protocol, except to the extent that such liability arises from PSI's negligent act or omission, a willful misconduct, or PSI's breach of this Agreement.

6.2 Institution's Indemnity Obligations

The Institution undertakes to irrevocably and unconditionally indemnify and hold harmless the Sponsor, PSI and their respective directors, officers, employees, and agents, against any and all claim, action, suit, demand and prosecution that may be brought or instituted, and all judgments, damages, liabilities, costs and expenses resulting therefrom, in case that the Sponsor proves that (a) any negligence or willful act or omission of the Institution, the Investigator, Study Personnel or any officer, employee, contractor or agent of the foregoing arose; or the Sponsor proves that (b) any breach of this Agreement or failure to adhere to applicable law or the terms of the Protocol, other than deviations necessary to avert imminent harm by the Institution, the Investigator, Study Personnel or any officer, employee, contractor or agent of the foregoing arose.

6.3 Notification of Claims

The Institution shall immediately serve a notice in writing to PSI and the Sponsor about any claim or legal proceedings related to the Study against the Institution, the Investigator, the Study Personnel or other employees hereunder in connection with the Study. The Institution and the Investigator shall fully cooperate in all reasonable aspects upon request and on behalf of PSI and/or the

PSI template, Czech Republic, Sponsor Approved, 25-May-2016

Bilingual version, FINAL, 25-May-2016

6. ZPROŠTĚNÍ ODPOVĚDOSTI, OZNÁMENÍ NÁROKŮ A POJIŠTĚNÍ

6.1 Závazky PSI o odškodnění

PSI výslovně odmítá jakoukoli odpovědnost jakkoli spojenou s Hodnoceným přípravkem a Protokolem s výjimkou toho, že taková odpovědnost vznikne nedbalým chováním, zanedbáním, úmyslným zneužitím nebo porušením této Smlouvy ze strany PSI.

6.2 Závazky Zdravotnického zařízení o zproštění odpovědnosti

Zdravotnické zařízení se zavazuje neodvolatelně a bezpodmínečně zprostit Zadavatele, PSI a jejich příslušné ředitele, funkcionáře, zaměstnance a jednatele odpovědnosti za a nahradit jim škody způsobené v důsledku nároků, řízení, sporů, vymáhání a žalob, které mohou být vzneseny, zahájeny, vedeny či podány v případě, že Zadavatel prokáže (a) nedbalost nebo úmyslné opomenutí ze strany Zdravotnického zařízení, Hlavního zkoušejícího, Studijního personálu nebo kteréhokoli jejich funkcionáře, zaměstnance, kontrahenta nebo jednatele; nebo (b) porušení této Smlouvy nebo nedodržení Platných zákonů či podmínek stanovených Protokolem ze strany Zdravotnického zařízení, Hlavního zkoušejícího, Studijního personálu nebo kteréhokoli jejich funkcionáře, zaměstnance, kontrahenta nebo jednatele s výjimkou odchylek nutných k odvrácení bezprostředně hrozící újmy, a z nich vyplývajících rozsudků, náhrad škody, závazků, soudních nákladů a výdajů.

6.3 Oznámení nároků

Zdravotnické zařízení se tímto zavazuje, že okamžitě zašle PSI a Zadavateli písemné oznámení o každém nároku nebo soudním řízení vzneseném nebo vedeném proti Zdravotnickému zařízení, Hlavnímu zkoušejícímu, Studijnímu personálu nebo jiným zaměstnancům v souvislosti se Studií. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou plně spolupracovat ve

Sponsor in the defense against these claims or lawsuits.

6.4 Insurance

(a) PSI shall ensure that the Sponsor executes the mandatory clinical trial insurance, as required by the Applicable Regulatory Requirements.

(b) The Institution shall subscribe to and maintain insurance of liability for damages caused to citizens while providing health care to them pursuant to § 45 (2n) of the Act No. 372/2011 Coll., on Medical Services. The insurance has been taken out to the extent as provided by law and does not include specific insurance of liability for damages caused as a direct consequence of the clinical trial conduct. Pursuant to § 45 (2n) of the Act No. 372/2011 Coll., the insurance must cover the whole period for which the medical institution provides health care. The Institution shall provide evidence of such insurance upon request by PSI or the Sponsor.

7. INSPECTIONS, AUDITS, MONITORING AND RECORDS

7.1 Regulatory Inspections

The Institution shall promptly notify PSI of any regulatory inspections or investigations relating to the Study by the Czech or any other foreign regulatory agency (including the US FDA) of which it becomes aware. PSI, the Sponsor and their respective representative shall have the right to be present at any such inspections or investigations and shall have the right to previously provide, review, and comment on any responses that may be required. The Investigator shall render all possible assistance to such authorities in conducting such inspections and investigations.

7.2 Audit and Monitoring by PSI and Sponsor

(a) PSI, the Sponsor and their representatives may audit, monitor and/or meet with the

všech příslušných aspektech na požádání a jménem PSI a (nebo) Zadavatele při obhajobě proti těmto nárokům a při soudních přích.

6.4 Pojištění

(a) PSI zajistí, aby Zadavatel uzavřel a udržoval pojištění klinického hodnocení dle Platných regulačních požadavků.

(b) Zdravotnické zařízení uzavře a bude udržovat pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou občanům při poskytování zdravotní péče dle § 45 odst. 2 (n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách. Toto pojištění je uzavřeno v zákonem požadovaném rozsahu a neobsahuje pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění klinického hodnocení. Dle § 45 odst. 2 (n) zákona č. 372/2011 Sb., musí být pojištění uzavřeno po celou dobu, po kterou zdravotnické zařízení poskytuje zdravotní péči. Na žádost předloží PSI nebo Zadavateli potvrzení o uzavření tohoto pojištění.

7. KONTROLY, AUDITY, MONITOROVÁNÍ A ZÁZNAMY

7.1 Regulační kontroly

Zdravotnické zařízení PSI neprodleně oznámí každou regulační kontrolu nebo šetření týkající se Studie, kterou provádí český nebo kterýkoli jiný regulační úřad (včetně americké FDA) a o níž se dozvědí. PSI, Zadavatel a jejich zástupci budou mít právo být přítomni u takových kontrol a šetření a budou mít právo přednostně poskytovat, revidovat a komentovat veškeré odpovědi, které mohou být požadovány. Zdravotnické zařízení poskytne těmto úřadům při výkonu těchto kontrol a šetření veškerou možnou pomoc.

7.2 Audit a monitorování prováděné PSI a Zadavatelem

(a) PSI, Zadavatel a jejich zástupci mohou provádět audit u Hlavního zkoušejícího a

Investigator and the Study Personnel at the Institution during normal business hours and with reasonable frequency for audits and visits to monitor the progress of the Study and review Study records, documents, information, data, and materials (including the Study Data). The Investigator shall assist PSI, the Sponsor and their representative(s) in scheduling such visits.

(b) PSI, Sponsor and their representative(s) shall be entitled to (i) examine and inspect the facilities required for the performance of the Study; and (ii) inspect source documents, as well as (iii) inspect, correct and copy all Study Data (including, without limitation, Case Report Forms, original reports of laboratory tests and examination findings, and all other notes, charts, reports, or memoranda related to the Study Subjects or to the conduct of the Study), which PSI and the Sponsor are authorized to access by the signed Informed Consent Form, and/or the Applicable Regulatory Requirements. The Institution and/or the Investigator shall cooperate with PSI and the Sponsor during audits and the Investigator shall cooperate during monitoring visits and in the resolution of any questions regarding the Study Data.

7.3 Records

The Institution, via Investigator, shall maintain accurate, complete and current records of all Study Data which shall include the Case Report Forms (or equivalent electronic data) as well as relevant source documents, any other essential documents or materials generated for the Study, as required by the Protocol, ICH GCP, the Applicable Regulatory Requirements and PSI's and the Sponsor's instructions (the "**Records**"). The Institution shall keep all the Records in a safe and secure location for a period of fifteen (15) years after completion of the Study or the period required by the Applicable Regulatory Requirements, whichever is longer. The Institution shall ensure that no Records are

Studijního personálu, monitorovat je a (nebo) se s nimi setkávat ve Zdravotnickém zařízení během běžné pracovní doby a s přiměřenou četností auditů a návštěv za účelem monitorování postupu Studie a kontroly záznamů, dokumentů, informací, údajů a materiálů Studie (včetně Studijních údajů). Hlavní zkoušející bude PSI, Zadavateli a jejich zástupcům napomáhat při časovém plánování těchto návštěv.

(b) PSI, Zadavatel a jejich zástupci budou mít právo (i) prověřit a zkontrolovat prostory požadované pro výkon Studie; (ii) zkontrolovat zdrojové dokumenty, a rovněž (iii) zkontrolovat, opravit a kopírovat všechny Studijní údaje (včetně - mimo jiné - původních zpráv o laboratorních zkouškách a nálezech vyšetření a všech ostatních poznámek, grafů, zpráv nebo záznamů týkajících se Subjektů studie nebo provádění Studie), které PSI a Zadavatel mají právo znát dle podepsaného Informovaného souhlasu a (nebo) Platných regulačních požadavků. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející bude spolupracovat se PSI a Zadavatelem během auditů a Hlavní zkoušející pak během monitorovacích návštěv a při řešení všech otázek týkajících se Studijních údajů.

7.3 Záznamy

Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího povede přesné, úplné a aktuální záznamy o všech Studijních údajích, které budou zahrnovat Záznamy Subjektů studie (nebo odpovídající údaje v elektronické podobě) jakož i příslušné zdrojové dokumenty, jakékoli další nezbytné dokumenty nebo materiály vytvořené pro Studii dle požadavků Protokolu, ICH GCP, Platných regulačních požadavků a pokynů PSI a Zadavatele (dále jen „**Záznamy**“). Zdravotnické zařízení bude Záznamy uchovávat na bezpečném a zabezpečením místě po dobu patnácti (15) let od dokončení Studie nebo po dobu požadovanou Platnými regulačními požadavky (kterákoli doba bude delší).

destroyed without the prior written approval of PSI or the Sponsor.

Zdravotnické zařízení zajistí, aby bez předchozího písemného povolení PSI nebo Zadavatele nedošlo ke zničení žádných Záznamů.

8. TERM AND TERMINATION

8. DOBA TRVÁNÍ A UKONČENÍ

8.1 Term

This Agreement shall commence as of the Effective Date and shall expire upon the latest of: (a) completion of the Study; (b) PSI's receipt and acceptance of the Study Data and documentation as provided in the Protocol; or (c) PSI's payment of the fees contemplated to be paid under Article 2 of this Agreement.

8.1 Doba trvání

Tato Smlouva začíná platit k Datu účinnosti a končí tehdy, kdy nastane nejpozdější z následujících situací: (a) dokončení Studie; (b) obdržení a akceptace Studijních údajů a dokumentace PSI dle Protokolu a (c) zaplacení všech plateb společností PSI, které mají být zaplacený dle Článku 2 této Smlouvy.

8.2 Termination by PSI

Throughout the course of this Agreement, PSI, in consultation with the Sponsor, reserves the right at any time upon written notice to the Institution and the Investigator to: (i) instruct the Investigator to discontinue recruiting Study Subjects; (ii) terminate this Agreement with immediate effect if the Institution is in material breach of this Agreement; (iii) terminate this Agreement with immediate effect if the Investigational Medicinal Product or continuation of the Study presents an unreasonable medical risk to the Study Subjects; or if there are efficacy concerns; (iv) terminate this Agreement with immediate effect if Study is terminated or suspended or if the clinical trial agreement with the Sponsor is terminated, and (v) terminate this Agreement without cause with a notice period of thirty (30) calendar days.

8.2 Ukončení ze strany PSI

Během existence této Smlouvy, si PSI na základě konzultace se Zadavatelem vyhrazuje právo kdykoli: (i) vydat pokyn Hlavnímu zkoušejícímu, aby přerušil nábor Subjektů studie; (ii) s okamžitou platností ukončit tuto Smlouvu v případě jejího porušení Zdravotnickým zařízením; (iii) s okamžitou platností ukončit tuto Smlouvu, pokud by Hodnocený léčivý přípravek nebo pokračování ve Studii představovalo nepřiměřené riziko pro Subjekty studie; (iv) s okamžitou platností ukončit tuto Smlouvu, pokud bude Studie ukončena nebo přerušena anebo pokud bude se Zadavatelem ukončena Smlouva o provedení klinického hodnocení a (v) ukončit tuto Smlouvu bez uvedení důvodu s výpovědní lhůtou třiceti (30) kalendářních dnů.

8.3 Termination by Institution

The Institution may terminate this Agreement: (i) if PSI materially breaches this Agreement and fails to cure such breach within thirty (30) calendar days from the receipt of written notice from the Institution, or (ii) if the Institution in good faith believes that the continuation of the Study presents an unreasonable medical risk to the Study Subjects; or (iii) upon seventy-five (75) calendar days written notice to the other parties.

8.3 Ukončení ze strany Zdravotnického zařízení

Zdravotnické zařízení může ukončit tuto Smlouvu: (i) pokud PSI podstatně porušuje tuto Smlouvu a toto porušení nenapraví do třiceti (30) kalendářních dnů od obdržení písemného oznámení od Zdravotnického zařízení; nebo (ii) pokud je Zdravotnické zařízení v dobré víře přesvědčeno, že pokračování Studie představuje pro Subjekty Studie nepřiměřené lékařské riziko; nebo (iii) na základě písemného oznámení

In the event that the Investigator will be unable for objective reasons to perform his obligations under this Agreement, the contracting parties shall cooperate in order to find another suitable Investigator. In this case, an amendment to this Agreement shall be signed.

8.4 Survival

Articles 1.4 b) and c), 1.7, 3 through 7, 8.4, 9, 10 and 11 shall survive any termination or expiration of this Agreement

9. NON-DEBARMENT

The Institution represents that neither the Institution nor the Investigator nor any of the Study Personnel has been debarred or suspended to participate in clinical research by any competent authority or agency in the Czech Republic or abroad (including the US FDA), and that it shall not make use of, nor involve in this Study any person or organization which is or has been debarred, suspended or disqualified by any regulatory authority to participate in clinical research. In the event the Institution or the Investigator or any person or organization involved in the Study is or becomes debarred during the Study, the Institution shall notify PSI in writing about this fact within five (5) days after having learnt of it.

10. DATA TRANSFER

Both prior to and during the course of the Study, the Investigator and the Study Personnel staff may provide PSI and/or the Sponsor with personal data. Such data may include names, contact information, bank account, work experience, qualifications, publications, resumés, educational background, performance information, facilities, staff capabilities, and other information relating to the Study (the "**Personal Data**"). The Institution acknowledges that the

PSI template, Czech Republic, Sponsor Approved, 25-May-2016

Bilingual version, FINAL, 25-May-2016

ostatním Smluvním stranám s výpovědní lhůtou sedmdesát pět (75) kalendářních dnů.

V případě, že Hlavní zkoušející nebude moci z objektivních příčin vykonávat své povinnosti dle této Smlouvy, Smluvní strany vyvinou součinnost za účelem nalezení jiného vhodného zkoušejícího. V tomto případě bude podepsán dodatek k této smlouvě.

8.4 Platnost po ukončení

Články 1.4 b) a c), 1.7, 3 až 7, 8.4, 9, 10 a 11 budou platit i po vypovězení nebo skončení platnosti této Smlouvy.

9. NEVYLOUČENÍ

Zdravotnické zařízení potvrzuje, že jemu, Hlavnímu zkoušejícímu ani Personálu Studie nebyla zakázána ani pozastavena účast v klinickém výzkumu žádnými českými ani zahraničními regulačními a kontrolními úřady (včetně americké FDA) a že nevyužijí ani do této Studie nezapojí žádnou osobu ani organizaci, které je nebo byla některým regulačním orgánem zakázána nebo pozastavena účast na klinickém výzkumu nebo která byla prohlášena nezpůsobilou k účasti na klinickém výzkumu. V případě, že by Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející či jakákoli osoba nebo organizace účastníci se Studie měla být nebo byla vyloučena během Studie, Zdravotnické zařízení oznámí tuto skutečnost PSI, a to písemně do pěti (5) dnů poté, co se o této skutečnosti dozví.

10. PŘEDÁVÁNÍ ÚDAJŮ

Před i v průběhu Studie může být Hlavní zkoušející a Studijní personál požádán o poskytnutí osobních údajů PSI a (nebo) Zadavateli. Tyto údaje mohou zahrnovat jména, kontaktní údaje, čísla bankovních účtů, pracovní zkušenosti a profesní kvalifikaci, publikace, životopisy a informace o vzdělání, informace související s výkonem profese, dovednosti, způsobilost personálu a jiné informace související se Studií (dále jen „**Osobní údaje**“).

Investigator and the Study Personnel consent to the processing (including use, disclosure or transfer) of his/her Personal Data by PSI, the Sponsor, their respective agents and affiliates and governmental or regulatory agencies both in the Czech Republic and abroad for the following purposes (the "**Purposes**"): (a) the conduct of clinical trials; (b) review by governmental or regulatory agencies, PSI, the Sponsor and their agents, and affiliates; (c) satisfying legal or regulatory requirements; and, (d) storage in databases for use in selecting investigators and institutions for future clinical trials. The Institution also agrees that the investigator and the Study Personnel may transfer their Personal Data abroad, even if such personal data is transferred to third countries which do not ensure at least the same level of personal data protection in its territory as that in force in the territory of the European Union are not recognized by the EU Commission. The Institution agrees that the Investigator and all Study Personnel have consented to the processing of their Personal Data for the Purposes, including the transfer to third countries, and the Institution shall notify PSI immediately if such consent has been withdrawn.

11. MISCELLANEOUS

(a) This Agreement shall be governed by Czech law.

(b) If any provision(s) of this Agreement shall be declared invalid or unenforceable by a court of competent jurisdiction, such determination shall not affect the remaining provisions of this Agreement which shall remain in full force and effect. The parties hereto shall however attempt to replace the provision(s) declared invalid as aforesaid with legally valid provision(s) which reflect(s) the same purpose of the invalid provision(s) to the greatest extent possible.

(c) Nothing contained in this Agreement shall be construed to imply a joint venture, employment, partnership, or principal agent relationship between the parties hereto; and neither party

Zdravotnické zařízení tímto bere na vědomí, že Hlavní zkoušející a Studijní personál souhlasí se zpracováním (včetně použití, poskytnutí a předání) svých Osobních údajů PSI, Zadavatelem studie a jejich jednateli a pobočkami a českými i zahraničními státními nebo regulačními úřady pro následující účely (dále jen „**Účely**“): (a) provádění klinických hodnocení, (b) kontrola státními nebo regulačními úřady, PSI, Zadavatelem studie, jejich zástupci a přidruženými společnostmi, (c) splnění zákonných nebo regulačních požadavků a (d) uchování v databázi za účelem výběru Zkoušejících pro budoucí klinická hodnocení. Zdravotnické zařízení dále souhlasí, že Hlavní zkoušející a Studijní personál předají své Osobní údaje mimo Českou republiku, i když budou tyto Osobní údaje předány do třetích zemí, které nezajišťují stejnou úroveň ochrany osobních údajů na svém území, jako která platí na území Evropské unie. Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející a všichni členové Studijního personálu souhlasí se zpracováním svých Osobních údajů pro Účely včetně předání do třetích zemí a Zdravotnické zařízení bude neprodleně informovat PSI, pokud bude tento souhlas zrušen.

11. RÚZNÉ

(a) Tato Smlouva se uzavírá podle Platných zákonů České republiky.

(b) Pokud bude některé ustanovení této Smlouvy prohlášeno příslušným soudem za neplatné nebo nevymahatelné, nebude mít toto rozhodnutí vliv na zbývající ustanovení této Smlouvy a tato zbývající ustanovení zůstávají v plné platnosti. Smluvní strany se však pokusí nahradit ustanovení prohlášené za neplatné ustanovením platným, které plní stejný účel jako neplatné ustanovení v co největším možném rozsahu.

(c) Na základě žádné skutečnosti obsažené v této Smlouvě není možné interpretovat vztah mezi Smluvními stranami jako společný podnik, vztah zaměstnance a zaměstnavatele,

hereto by virtue of this Agreement shall have the right, power or authority to act or create any obligation, express or implied, on behalf of the other party. Notwithstanding the foregoing, PSI affirms that it has, through a contractual agreement with the Sponsor, all rights necessary to enter into and perform this Agreement.

(d) If there is a discrepancy between the English and the Czech versions of this Agreement, the actual intention of the parties shall be established by a good faith interpretation considering both versions. In case a discrepancy cannot be resolved by such interpretation, the Czech version shall prevail.

(e) Any disputes arising out or in connection with this Agreement shall finally be settled in accordance with the Czech Republic law and shall be settled and finally decided by the courts in the Czech Republic.

(f) The contracting parties shall endeavor to resolve any disputes amicably by good faith negotiations. If the dispute cannot be resolved within 30 days, then the dispute shall be deferred to the competent courts in the Czech Republic.

(g) PSI undertakes to provide the Institution with a modified version of the Agreement approved by the Sponsor to be presented at the public register of contracts pursuant to the Act No. 340/2015 Coll., on special conditions of the effectiveness of particular contracts, disclosure of these agreements and on contracts register, no later than on the day of signature of the fully executed Agreement. The Institution undertakes to publish the modified version of the Agreement no later than 5 days since the Agreement is fully executed. If the Institution does not disclose the Agreement within the agreed period, PSI is entitled to disclose the Agreement.

partnerství nebo vztah nadřizovaného a podřizovaného a zároveň žádné ze Smluvních stran nezakládá tato Smlouva právo, pravomoc nebo oprávnění vykonávat nebo vytvářet jménem ostatních stran jakékoli povinnosti, ať již výslovné nebo nepřímo vyjádřené. Bez ohledu na výše uvedené PSI potvrzuje, že má na základě smlouvy uzavřené se Zadavatelem veškerá práva nutná k uzavření a plnění této Smlouvy.

(d) V případě rozporu mezi anglickou a českou verzí této Smlouvy bude prokázán skutečný zájem Smluvních stran vykládáním této Smlouvy v dobré víře při zvážení obou verzí. V případě, že rozpor nebude moci být vyřešen pomocí tohoto výkladu, bude určující česká verze.

(e) Jakékoli spory vzniklé v souvislosti s touto Smlouvou budou řešeny v souladu s platnými zákony České republiky a budou projednávány a rozhodovány soudy České republiky.

(f) Smluvní strany vyvinou maximální úsilí k vyřešení případných sporů vzniklých z této Smlouvy do 30 dnů. Pokud by takový spor nemohl být vyřešen v této lhůtě, pak o něm budou s konečnou platností rozhodovat příslušné soudy České republiky.

(g) PSI se zavazuje, že dodá Zdravotnickému zařízení modifikovanou verzi smlouvy schválenou Zadavatelem určenou ke zveřejnění v registru smluv, dle zákona č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv a to nejpozději ke dni podpisu plné verze smlouvy. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že modifikovanou verzi smlouvy zveřejní nejpozději do 5-ti dnů od podpisu smlouvy Zdravotnickým zařízením. Nezveřejní-li Zdravotnické zařízení smlouvu v dohodnutém termínu, je společnost PSI oprávněna smlouvu zveřejnit.

This Agreement has been executed in three originals, one for each party and one for the Investigator. Tato Smlouva byla vypracována ve třech vyhotoveních, kdy každá ze smluvních stran a Hlavní zkoušející obdrží jedno.

The Institution | Zdravotnické zařízení: **Fakultní nemocnice Královské Vinohrady** (University Hospital Královské Vinohrady)

Name | Jméno: Doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D, MHA

Title | Pozice: Director/Ředitel

Dated | Datum: _____

PSI: PSI CRO Czech Republic s.r.o.

Name | Jméno: MUDr. Petr Vaculík

Title | Pozice: Country Manager, by Power of Attorney/na základě plné moci

Name | Jméno: PhDr. Petr Sedlák

Title | Pozice: by Power of Attorney/na základě plné moci

Dated | Datum: _____

Statement of Investigator:

I have read this Agreement and I understand and accept the terms and conditions relating to my performance as the Investigator. I agree also that I shall ensure that all members of the Study Personnel members shall be informed of their obligations under this Agreement. In addition I declare and undertake that in compliance with the Agreement and in compliance with the separate Investigator Agreement concluded with PSI I will pay the agreed remuneration for the members of the Study Personnel based on the payments received from PSI.

Prohlášení Hlavního zkoušejícího:

Přečetl jsem si tuto Smlouvu a porozuměl jí a přijímám podmínky a ustanovení, které se vztahují k mé činnosti jakožto Hlavního zkoušejícího. Dále souhlasím s tím, že zajistím, aby všichni členové Studijního personálu byli informováni o svých povinnostech vyplývajících z této Smlouvy. Dále prohlašuji a zavazuji se, že v souladu s touto Smlouvou a v souladu se separátní smlouvou uzavřenou mezi mnou a PSI budu z prostředků mnou obdržených od PSI vyplácet sjednané odměny Studijnímu personálu a budu za to plně zodpovědný.

The Investigator | Hlavní zkoušející

Name | jméno: Prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

Dated | datum: _____

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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