

**CLINICAL STUDY AGREEMENT
SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ**

„Prospektivní následné klinické hodnocení pro pacienty, kteří ukončili studii ALX0681-C301 (HERCULES), k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti caplacizumabu (Post-HERCULES).“

Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)."

Table of Contents / Obsah

CLINICAL STUDY AGREEMENT	4
1. DEFINITIONS	5
2. SPECIFICATION OF STUDY.....	8
3. PROTOCOL.....	8
4. OFFICIAL CONSENTS.....	9
5. LOCATION AND PERIOD OF PERFORMANCE OF STUDY	10
6. BASIC CONDITIONS FOR PERFORMANCE OF STUDY.....	10
7. OBLIGATIONS OF PRINCIPAL INVESTIGATOR AND INSTITUTION.....	14
8. STUDY ASSESSMENT SUBJECTS	18
9. AUDIT, MONITORING AND INSPECTION	19
10. STUDY DRUG	22
11. ARCHIVING OF DOCUMENTS	24
12. PROTECTION OF INTERESTS OF PARTIES.....	25
13. UNEXPECTED EVENTS DURING THE COURSE OF THE STUDY	26
14. COMPENSATION OF DAMAGES TO HEALTH OF STUDY SUBJECTS	26
15. INSURANCE.....	28
16. CONFIDENTIAL INFORMATION.....	29
17. PERSONAL DATA OF PRINCIPAL INVESTIGATOR AND RESEARCH STAFF	30
18. INTELLECTUAL PROPERTY.....	32
19. PUBLICATION OF STUDY RESULTS.....	33
20. REIMBURSEMENT.....	34
21. TERM AND TERMINATION OF THE AGREEMENT	41
22. WARRANTIES OF THE PARTIES AND ASSIGNATION OF THE AGREEMENT	44
23. SPONSOR.....	45
24. NOTICES	45
25. GOVERNING LANGUAGE	47
26. APPLICABLE LAW AND JURISDICTION.....	47
27. HEADINGS.....	48
28. SEVERABILITY.....	48
29. APPROVAL OF ENTERING INTO AGREEMENT	48
30. FURTHER ASSURANCES	48
31. SURVIVAL.....	49
32. LEGAL REGIM.....	49
33. COUNTERPARTS	49
34. GENERAL PROVISIONS	49

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉ STUDIE..... 4

1. DEFINICE	5
2. SPECIFIKACE STUDIE.....	8
3. PROTOKOL.....	8
4. ÚŘEDNÍ SOUHLAS.....	9
5. MÍSTO A DOBA PROVEDENÍ STUDIE.....	10
6. ZÁKLADNÍ PODMÍNKY PRO ZPRACOVÁNÍ STUDIE.....	10
7. POVINNOSTI HLAVNÍHO ZKOUŠEJÍCÍHO A ZDRAVOTNICKÉHO ZAŘÍZENÍ.....	14
8. SUBJEKT KLINICKÉHO HODNOCENÍ.....	18
9. AUDIT, MONITORING A INSPEKCE.....	19
10. HODNOCENÉ LÉČIVO.....	22
11. ARCHIVACE DOKUMENTŮ	24
12. OCHRANA ZÁJMŮ STRAN.....	25
13. NEOČEKÁVANÉ PŘÍHODY V PRŮBĚHU STUDIE	26
14. NÁHRADA ZA POŠKOZENÍ ZDRAVÍ SUBJEKTŮ HODNOCENÍ.....	26
15. POJIŠTĚNÍ	28
16. DŮVĚRNÉ INFORMACE.....	29
17. OSOBNÍ ÚDAJE ZKOUŠEJÍCÍHO A VÝZKUMNÉHO PERSONÁLU	30
18. DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ.....	32
19. PUBLIKOVÁNÍ VÝSLEDKŮ STUDIE	33
20. FINANČNÍ VYROVNÁNÍ.....	34
21. DOBA TRVÁNÍ A ZÁNİK SMLOUVY.....	41
22. ZÁRUKY STRAN A POSTOUPENÍ SMLOUVY	44
23. ZADAVATEL.....	45
24. OZNÁMENÍ	45
25. ŘÍDÍCÍ JAZYK	47
26. POUŽITELNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PRAVOMOC	47
27. NADPISY.....	48
28. SALVÁTORSKÁ KLAUZULE.....	48
29. SCHVÁLENÍ UZAVŘENÍ SMLOUVY	48
30. ZÁVAZEK SOUČINNOSTI.....	48
31. PŘETRVÁNÍ PLATNOSTI	49
32. PRÁVNÍ REŽIM.....	49
33. STEJNOPISY.....	49
34. VŠEOBECNÁ USTANOVENÍ.....	49

CLINICAL STUDY AGREEMENT

This Clinical Study Agreement (“Agreement”) is entered into this _____ (“Effective Date”) by _____ and between

Pharm-Olam International (UK) Ltd.
The Brackens, London Road
Ascot, Berkshire
SL5 8BJ
Great Britain

(“CRO”),

and

Fakultni nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Czech Republic
ID No.: 65269705
TAX ID: CZ65269705
Represented by: MUDr. Roman Kraus,
MBA - director

(“Institution”),

and



(“Principal Investigator”),

individually hereinafter referred to as “Party” and collectively as “Parties”.

WHEREAS **Ablynx NV** (“Sponsor”) carries on business in the field of development and production of pharmaceuticals,

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tato smlouva o provedení klinického hodnocení („Smlouva“) je uzavřena dne _____ („Datum účinnosti“) mezi

Pharm-Olam International (UK) Ltd.
The Brackens, London Road
Ascot, Berkshire
SL5 8BJ
Great Britain

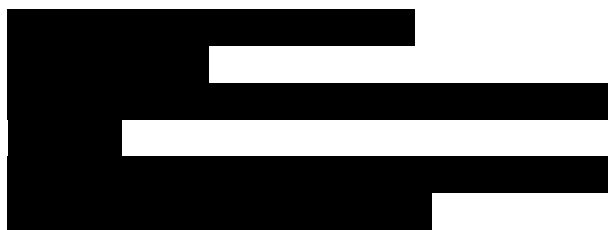
(„CRO“)

a

Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká Republika
IČ: 65269705
DIČ: CZ65269705
jednající: MUDr. Roman Kraus, MBA - ředitel

(„Zdravotnické zařízení“),

a



(„Hlavní zkoušející“),

jednotlivě dále jako „Strana“ a společně jako „Strany“.

JELIKOŽ **Ablynx NV** („Zadavatel“) provozuje obchodní aktivity v oblasti vývoje a výroby farmaceutik,

WHEREAS CRO has been authorized by the Sponsor to conduct Clinical Study services as an independent contractor of the Sponsor.

WHEREAS Institution desires to be a facility where Study shall be conducted,

WHEREAS Principal Investigator, who is an employee of Institution, desires to conduct the Study according to the Protocol and supervise the Research Staff throughout the duration of the Study,

WHEREAS, Sponsor has developed a Protocol and desires to have Study duly conducted pursuant to the terms of this Agreement and the Protocol entitled „**Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)**“ as set forth in Appendix 1 attached hereto and incorporated herein by reference (hereinafter “Protocol”),

WHEREAS the Parties hereto desire to stipulate the conditions of carrying out the Study and to stipulate their rights and obligations whereby the Study shall be carried out and the results of this Study shall be processed,

NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual undertakings herein contained, the Parties hereto agree as follows:

1. DEFINITIONS

The terms enumerated below, as used in this Agreement, shall have the following meaning, unless expressly stipulated otherwise further in this Agreement or in its Appendices:

1) **Clinical Study or Study** – any set of procedures and any systematic testing

JELIKOŽ CRO byla zmocněna Zadavatelem k vykonání služeb vztahujících se ke Klinickému hodnocení, jakožto nezávislý dodavatel Zadavatele.

JELIKOŽ Zdravotnické zařízení chce vystupovat jako zařízení, kde bude Studie provedena,

JELIKOŽ Hlavní zkoušející, který je zaměstnancem Zdravotnického zařízení, chce provést Studii v souladu s Protokolem a dohlížet na Výzkumný personál v průběhu trvání Studie,

JELIKOŽ Zadavatel vytvořil Protokol a chce, aby Studie byla řádně provedena v souladu s podmínkami této Smlouvy a Protokolu nazvaného „**Prospektivní následné klinické hodnocení pro pacienty, kteří ukončili studii ALX0681-C301 (HERCULES), k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti caplacizumabu (Post-HERCULES)**“, tak jak je stanoveno v příloze 1, připojené k této Smlouvě a bez dalšího vtělené do této Smlouvy („dále též Protokol“),

JELIKOŽ Strany této Smlouvy si chtějí ujednat podmínky k provedení Studie a ujednat vzájemná práva a povinnosti, podle nichž bude Studie provedena, a výsledky této Studie budou zpracovány,

A PROTO, se zřetelem na vzájemné zde obsažené závazky se Strany této Smlouvy dohodly následovně:

1. DEFINICE

Níže vymezené pojmy užití v této Smlouvě budou mít následující význam, nebude-li výslovně stanoveno jinak dále v této Smlouvě nebo v jejich přílohách:

1) **Klinické hodnocení nebo Studie** – jakýkoliv soubor postupů a jakékoliv

- | | |
|--|--|
| conducted on study subjects intended to: | systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem: |
| a) discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamics effects, | a) zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky, |
| b) identify any adverse reactions, | b) stanovit nežádoucí účinky, |
| c) study absorption, distribution, metabolism or excretion of one or more investigational medicinal product with the objective of ascertaining its safety or efficacy. | c) studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčiv s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto hodnoceného léčiva. |
| 2) Clinical Matters – | 2) Klinické záležitosti – |
| a) any scientific and medical matters | a) jakékoliv vědecké a lékařské otázky |
| b) any matters regarding informed consent | b) jakékoliv otázky týkající se informovaného souhlasu |
| c) any other matters directly related to conduct of clinical study and record keeping | c) jakékoliv jiné otázky přímo související s prováděním Studie a vedením záznamů |
| 3) Study Drug – human therapeutic agent as specified Protocol. | 3) Hodnocené léčivo – humánní léčivý přípravek specifikovaný v Protokolu. |
| 4) Protocol – any document drawn up by Sponsor, titled as Protocol, attached hereto as Appendix No. 1 and is further specified in Article 3. | 4) Protokol – jakýkoliv dokument vyhotovený Zadavatelem, označený jako Protokol, který tvoří přílohu č. 1 této Smlouvy a který je dále specifikovaný v Článku 3. |
| 5) Official Consent – any consent granted by authority, office or institution established by virtue of law. | 5) Úřední souhlas – jakýkoliv souhlas udělený orgánem, úřadem či institucí zřízenými na základě zákona. |
| 6) Ethics Committee - an independent body consisting of healthcare professionals and non-medical members whose obligation is to protect the rights, safety, and health of Study subjects and to provide assurance of such protection by, among other things, taking a position on Protocol, the suitability of Principal Investigators and adequacy of the Site (defined further below), and on | 6) Etická komise - nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství, jejichž povinností je chránit práva, bezpečnost a zdraví Subjektů hodnocení a zajistit tuto ochranu i vyjádřením svého stanoviska k Protokolu, vhodnosti Hlavního zkoušejícího a Řešitelského centra (dále definovaného níže), k metodám a dokumentům používaným pro |

the methods and documents to be used to inform Study subjects and obtain their Informed consent.

informaci Subjektů hodnocení a získání jejich Informovaného souhlasu.

- 7) **Multicentre Ethics Committee** - an ethic committee taking position on multicentre clinical studies.
- 7) **Multicentrická etická komise** – etická komise zaujímající stanoviska k multicentrickým klinickým hodnocením.
- 8) **SÚKL** – “State Institute for Drug Control”, an administrative office exercising state administration in the field of human therapeutic agents.
- 8) **SÚKL** – „Státní ústav pro kontrolu léčiv“, správní úřad vykonávající státní správu v oblasti humánních léčiv.
- 9) **Informed Consent** - procedure in which specific person confirms voluntarily his/her willingness to participate in Clinical study after being informed on every aspects of Clinical study important to make a decision to attend Study, informed consent is documented by written, signed and dated form and drawn up in language that the study subject well understand.
- 9) **Informovaný souhlas** - proces, ve kterém konkrétní osoba dobrovolně potvrzuje svoji ochotu podílet se na konkrétním Klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech Klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí o účasti na Studii. Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře a je sepsán v jazyce, jemuž subjekt rozumí.
- 10) **Study Subject** - a natural person who has signed an Informed Consent and participates in the Study, either as a recipient of the Study Drug or a member of a reference or control group to whom the Study Drug is not being administered.
- 10) **Subjekt hodnocení** - fyzická osoba, která podepsala Informovaný souhlas a která se účastní Klinického hodnocení, buď jako příjemce Hodnoceného léčiva, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není Hodnocené léčivo podáváno.
- 11) **Research Staff** - any trained, schooled and instructed person who conducts the Study under the supervision of the Principal Investigator and who is employee of Institution.
- 11) **Výzkumný personál** – jakákoliv vyškolená a instruovaná osoba vykonávající Studii pod dohledem Hlavního zkoušejícího a která je zaměstnancem Zdravotnického zařízení.
- 12) **Pharmacy** – any pharmacy which is a part of Institution.
- 12) **Lékárna** – jakákoliv lékárna, která je součástí Zdravotnického zařízení.
- 13) **Research Site or Site** – a division in Institution (location where Study shall be conducted) further specified in Article 5, paragraph 1 of this Agreement.
- 13) **Řešitelské centrum** – oddělení Zdravotnického zařízení (místo provedení Studie) dále specifikované v Článku 5 odst. 1 této Smlouvy.

2. SPECIFICATION OF STUDY

Pursuant to this agreement, following study shall be performed: „**Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)**“ Protocol Number: **ALX0681-C302** of the human therapeutic agent in accordance with the Protocol.

3. PROTOCOL

- 1) Protocol shall be provided to Institution and Principal Investigator by Sponsor and/or CRO before entering into this Agreement.
- 2) Protocol may be modified and altered by amendment approved by Sponsor and/or CRO and this amendment shall be effective once being signed by aforesaid Parties and the Official Consent have been granted as per Article 4 of this Agreement.
- 3) Should the Protocol contain any provision that is contrary to the law and/or that may cause damage to health of Study Subjects, the Party which has come to such conclusion is obliged to notify every Party hereto immediately. Should this situation occur, Principal Investigator and Institution are obliged to act in accordance with legislation and standard medical procedures.
- 4) Modification, alteration and amendment of Protocol in accordance with Article 3 par. 2 shall not constitute a duty to modify, alter and amend this Agreement.
- 5) In case of any contradictions between the Agreement and the protocol with respect to Clinical Matters only, the protocol shall prevail. Otherwise, this

2. SPECIFIKACE STUDIE

V souladu s touto Smlouvou bude provedena následující Studie: „**Prospektivní následné klinické hodnocení pro pacienty, kteří ukončili studii ALX0681-C301 (HERCULES), k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti caplacizumabu (Post-HERCULES)**“ Protokol č: **ALX0681-C302** humánního léčivého přípravku dle Protokolu.

3. PROTOKOL

- 1) Před uzavřením této Smlouvy bude Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu Zadavatelem a/nebo CRO poskytnut Protokol.
- 2) Protokol může být měněn dodatkem schváleným Zadavatelem a/nebo CRO a tento dodatek bude účinný, jakmile bude podepsán výše zmíněnými Stranami a byly-li uděleny Úřední souhlasy podle Článku 4 této Smlouvy.
- 3) Bude-li Protokol obsahovat jakékoliv ustanovení v rozporu s právem a/nebo by mohl způsobit újmu na zdraví Subjektu hodnocení, Strana, která dospěje k takovému závěru je povinna to okamžitě oznámit každé Straně. Nastane-li tato situace, Hlavní zkoušející a Zdravotnické zařízení jsou povinni jednat v souladu s platnou právní úpravou a běžnou lékařskou praxí.
- 4) Změna a doplnění Protokolu podle článku 3 odst. 2 nezakládá povinnost ke změně a doplnění této Smlouvy.
- 5) V případě jakéhokoliv rozporu mezi Smlouvou a Protokolem týkající se Klinických záležitostí bude rozhodující

Agreement shall prevail.

znění Protokolu. V ostatních případech bude rozhodující znění této Smlouvy.

- 6) No additional research may be performed on Study subjects, samples obtained from Study subjects or Study data, unless agreed in advance by and Sponsor and included in the Protocol.
- 6) Není-li Zadavatelem udělen předchozí souhlas a nestanoví-li tak Protokol, nelze na Subjektech hodnocení provádět dodatečný výzkum, získávat od Subjektů hodnocení Studijní vzorky či Studijní data.

4. OFFICIAL CONSENTS

4. ÚŘEDNÍ SOUHLAS

- 1) The Study shall be carried out on the basis of following Official Consents:
- 1) Studie bude provedena na základě následujících Úředních souhlasů:
- a) Consent, ref. No.: **sukls210045/2016**, granted by the SÚKL on 31 October 2016,
- a) Souhlasu SÚKL č. **sukls210045/2016**, ze dne 31. října 2016,
- b) Consent, ref. No.: 201610 D02M of the Ethics Committee **Fakultní Nemocnice Hradec Králové** granted on 11 October 2016 as the committee for multicentre studies and local Ethics Committee **Etická komise Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno ref. No. 85/16** granted on **05 October 2016**.
- b) Souhlasu Etické komise **Fakultní Nemocnice Hradec Králové** č. 201610 D02M ze dne 11. října 2016 v pozici Etické komise pro multicentrické studie a místní Etické komise **Etická komise Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno č. 85/16** ze dne 05. října 2016.
- 2) The aforesaid Official Consents shall be provided to Institution and/or Principal Investigator by Sponsor and/or CRO before starting Study and are enclosed hereto as Appendices No. **2 and 3** respectively.
- 2) Tyto Úřední souhlasy budou předány Zdravotnickému zařízení a/nebo Hlavnímu zkoušejícímu Zadavatelem a/nebo CRO před zahájením Studie a výše uvedené dokumenty tvoří přílohy č. **2 a 3** této Smlouvy.
- 3) Neither Institution nor Principal Investigator shall commence Study or enlist any Study Subject unless respective SÚKL, Ethic Committee and Multicentre Ethic Committee grant their consent to Protocol, Informed Consent form (“**ICF**”) and copy of such consents shall be delivered to CRO in written. Any proposed modifications to the ICF shall first be submitted to CRO and/or Sponsor for review and thereafter to the Ethics Committee for approval.
- 3) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející nezahájí Studii, ani nezařadí žádný Subjekt hodnocení, dokud SÚKL, Etická komise a Multicentrická etická komise neschválí Protokol, Formulář informovaného souhlasu („**ICF**“) a CRO neobdrží písemnou kopii tohoto souhlasu. Jakékoliv navrhované změny ICF budou nejdříve předloženy CRO a/nebo Zadavateli k revizi a následně Etické komisi ke schválení.

5. LOCATION AND PERIOD OF PERFORMANCE OF STUDY

- 1) Study shall be carried out in **Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic** of Institution represented by Principal Investigator.

Study shall be carried out within the period from [REDACTED]

5. MÍSTO A DOBA PROVEDENÍ STUDIE

- 1) Studie bude provedena na oddělení **Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká Republika** Zdravotnického zařízení v čele s Hlavním zkoušejícím.

Studie bude provedena v době [REDACTED]

6. BASIC CONDITIONS FOR PERFORMANCE OF STUDY

- 1) Institution and Principal Investigator shall comply with all professional standard of medical practise and with all applicable international and local laws, regulations and guidances applicble to the performance of clinical studies including but not limited to:

- a) Clinical Trial Directive 2001/20/EC (4 April 2001), the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (“ICH/GCP”), Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use,
- b) privacy and data protection laws and regulations,
- c) Act No. 378/2007 Coll., on therapeutics as amended, Act No. 372/2011 Coll. on medical services as amended, as well as Regulation No. 226/2008 Coll., on good clinical practice and detailed conditions of the clinical assessment of therapeutic agents as amended.

6. ZÁKLADNÍ PODMÍNKY PRO ZPRACOVÁNÍ STUDIE

- 1) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou postupovat v souladu s veškerými odbornými postupy lékařské praxe a se všemi platnými mezinárodními a vnitrostátními právními předpisy, nařízeními a směrnicemi vztahujícími se na klinické studie mimo jiné s:

- a) Směrnicí o klinických hodnoceních 2001/20/ES (ze dne 4. dubna 2001) Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití („ICH/GCP“), Nařízením Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků
- b) zákony a předpisy týkajícími se ochrany soukromí a osobních údajů,
- c) se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, jakož i v souladu s vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv,

ve znění pozdějších předpisů.

- d) The Parties hereto declare that, at the date of the entering into force of the Agreement, have not solicited or accepted any undue pecuniary or other advantage of any kind from any entity in any way connected with the Agreement; and no undue pecuniary or other advantage of any kind has been offered, promised, given, authorized to any governmental authority or to any entity in order to acquire benefit of any kind.
- e) The Parties hereto agree that, at all times in connection with and throughout the course of the Agreement, they will comply with this provision hereof and with all applicable anti bribery legislation.
- f) The Principal Investigator and the Institution declare that their medical judgement and treatment of the Study Subjects shall not be affected whatsoever by remuneration received from the Sponsor/CRO.
- 2) The Study shall be carried out in compliance with the basic conditions and principles stipulated by:
- a) Official Consents to carry out the Study granted by the SÚKL and other institutions listed in Article 4 of this Agreement,
- b) Protocol No. **ALX0681-C302** issued by the Sponsor and entitled **„Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)“**, a copy of which has been provided by Sponsor and/or CRO to Institution and/ or Principal
- d) Smluvní strany prohlašují, že ke dni uzavření této Smlouvy nežádaly ani nepřijaly neoprávněnou výhodu, peněžitou nebo jinou, od žádného subjektu, která by měla jakoukoliv spojitost s touto Smlouvou, rovněž žádnému subjektu nenabídly, neslíbily, nedaly ani neschválily žádnou neoprávněnou výhodu, peněžitou nebo jinou, s cílem získat neoprávněný prospěch.
- e) Smluvní strany souhlasí, že v souvislosti s touto Smlouvou budou po dobu jejího trvání za každých okolností jednat v souladu s tímto ustanovením a v souladu se všemi použitelnými právními předpisy postihujícími jakékoli korupční jednání.
- f) Hlavní zkoušející a Zdravotnické zařízení prohlašují, že jejich lékařský úsudek a léčbu Subjektů hodnocení neovlivní odměna uhrazená Zadavatelem/CRO.
- 2) Studie bude provedena v souladu se základními podmínkami a zásadami uvedenými v:
- a) Úředních souhlasech vydaných k provedení Studie SÚKL a dalšími institucemi uvedenými v čl. 4. této Smlouvy,
- b) Protokolu č. **ALX0681-C302** vydaným Zadavatelem s názvem **„Prospektivní následné klinické hodnocení pro pacienty, kteří ukončili studii ALX0681-C301 (HERCULES), k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti caplacizumabu (Post-HERCULES)“**, jehož kopie byla poskytnuta Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu Zadavatelem

Investigator,

a/nebo CRO,

- c) Sponsor's document called 'Investigator Brochure' specifying all the currently available and necessary data on the Study Drug to be used in the study and its characteristics. The Investigator Brochure shall be provided to the Institution and/or Principal Investigator by the Sponsor and/or CRO and shall be attached to the Study documentation as Appendix No. 4 hereto. The parties agree that the Investigator Brochure may be amended from during the course of Study by Sponsor and such amended Investigator Brochure shall be incorporated herein by reference thereto upon receipt by the Institution and Principal Investigator without need to further amend this Agreement, which amended Investigator Brochure shall be provided to Institution and Principal Investigator without undue delay,
- d) any Sponsor and/or CRO written instructions
- 3) The Study shall be carried out in compliance with the Good Clinical Practice and the conditions based on the World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, as revised.
- 4) The Documents listed in paragraph 2, letters b), c) shall be deemed confidential and information regarding their respective contents shall be disclosed solely to the employees of the Research Site authorised or assigned in accordance with Article 5 paragraph 1 hereof and subject to confidentiality obligations under this Agreement, and to the authorities and institutions authorised to perform supervision as per legislation.
- c) dokumentu Zadavatele nazvaném „Informace pro zkoušejícího” obsahujícím veškerá v současné době známá a nezbytná data o Hodnoceném léčivu použitém ve Studii a jeho vlastnostech. Informace pro zkoušejícího předá Zadavatel a/nebo CRO Zdravotnickému zařízení a/nebo Zkoušejícímu. Informace pro zkoušejícího budou připojeny k dokumentaci Studie a tvoří přílohu č. 4 této Smlouvy. Strany souhlasí, že Informace pro zkoušejícího mohou být Zadavatelem průběžně aktualizovány, přičemž takto aktualizované Informace pro zkoušejícího se stávají bez dalšího součástí této Smlouvy poté, co budou bez zbytečného odkladu doručeny Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu, aniž by bylo nutné vyhotovit zvláštní dodatek této Smlouvy,
- d) jakýchkoliv písemných pokynech Zadavatele a/nebo CRO
- 3) Studie bude provedena ve shodě se správnou klinickou praxí a podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace Světové lékařské asociace - Etické zásady pro lékařský výzkum zahrnující lidské bytosti, v platném znění.
- 4) Dokumenty uvedené v odst. 2 písm. b), c) jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen zaměstnancům Řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. 5 odst. 1 této Smlouvy při současném zachování závazků mlčenlivosti dle této Smlouvy a orgánům a institucím oprávněným provádět kontrolu dle platných právních předpisů.

- 5) Institution and Principal Investigator shall not concurrently conduct other clinical study which would prevent them in any manner from due performing of the Study as per this Agreement.
- 6) Institution and Principal Investigator hereby declare that they have practice, skills, equipment and sufficient population of Study Subjects and resources, including but not limited to, sufficient number of Research Staff to conduct Study exactly, effectively, in due time, professionally and properly; and that during entire course of Study they will expend appropriate care and provide necessary personnel and equipment to conduct Study as hereby agreed. Upon request of Sponsor and/or CRO, Institution shall provide professional curriculum vitae of Principal Investigator and members of Research Staff for review and approval of Sponsor and/or CRO.
- 7) Institution on behalf of itself and, provided that such fact may be known to him while making every reasonable efforts, also on behalf of its Research Staff involved in the Study and Principal Investigator on behalf of himself and, provided that such fact may be known to him while making every reasonable efforts, also on behalf of his Research Staff involved in the Study each represents and warrants that neither they nor their respective Research Staff:
- a) have any financial or other interest in Sponsor or the outcome of the Study that might interfere with their independent judgment, and/or
 - b) have not been debarred or disqualified, or under consideration to be debarred or disqualified by the United States Food and Drug Administration or other regulatory
- 5) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející nebudou souběžně provádět jiné klinické hodnocení, které by jim bránilo jakýmkoli způsobem v řádném výkonu Studie podle této Smlouvy.
- 6) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející prohlašují, že mají zkušenosti, schopnosti, vybavení a dostatečnou populaci Subjektů hodnocení a zdrojů, mimo jiné, dostatečného počtu Výzkumného personálu k přesnému, efektivnímu a včasnému provedení Studie profesionálním a řádným způsobem, a po celou dobu vynaloží náležitou péči a poskytnou potřebný personál a vybavení k provedení Studie uvedené v této Smlouvě takovýmto způsobem. Na žádost Zadavatele a/nebo CRO poskytne Zdravotnické zařízení profesionální životopisy Hlavního zkoušejícího a členů Výzkumného personálu k posouzení a schválení Zadavatelem a/nebo CRO.
- 7) Zdravotnické zařízení prohlašuje, jménem svým, a pokud mu taková skutečnost může být při vynaložení přiměřeného úsilí známa, jménem Výzkumného personálu začleněného do Studie, a Hlavní zkoušející prohlašuje jménem svým a, pokud mu taková skutečnost může být při vynaložení přiměřeného úsilí známa, jménem Výzkumného personálu začleněného do Studie, že žádná z výše uvedených osob:
- a) není ve vztahu k Zadavateli nebo výsledkům Studie nijak finančně ani jinak zainteresována způsobem, který by mohl mít dopad na nezávislost jejich jednání, a/nebo
 - b) nebyly rovněž Úřadem pro potraviny a léčiva Spojených států amerických nebo jiným regulačním orgánem vyloučeny či zbaveny způsobilosti co se týká práce ve farmaceutické nebo

authority, from working in, or providing services to any pharmaceutical or biotechnology company.

- 8) Samples shall be collected, tested, stored and disposed of in accordance with the Protocol and applicable law. Data obtained from testing samples shall be part of the Study results.

biotechnologické společnosti, včetně poskytování služeb takovým společnostem a ani se o takovém vyloučení či zbavení způsobilosti v současné době neuvažuje.

- 8) Vzorky budou získávány, podrobeny testům, skladovány a likvidovány podle Protokolu a příslušných právních předpisů. Data získané z testovaných vzorků budou součástí Studijních výsledků

7. OBLIGATIONS OF PRINCIPAL INVESTIGATOR AND INSTITUTION

1) Obligations of Principal Investigator:

Principal Investigator agrees to make every effort to accurately and efficiently perform the activities required under this Agreement, and these activities shall include but are not limited to the following:

- a) exercise of independent medical judgment regarding the compatibility of each Study Subject with the Protocol requirements; and taking all necessary measures to ensure the safety of Study Subjects during course of Study,
- b) not initiating the Study at the Institution or any other site until the implementation of the Study has been granted with Official Consents as per Article 4,
- c) obtaining from each eligible Study Subject prior to being enrolled in the Study (and/or from his/her legal representatives if needed) the most up to date signed and dated Informed Consent form which:
 - i) has been approved by Ethic Committee, Multicentre Ethic Committee, SÚKL and Sponsor,

7. POVINNOSTI HLAVNÍHO ZKOUŠEJÍCÍHO A ZDRAVOTNICKÉHO ZAŘÍZENÍ

1) Povinnosti Hlavního zkoušejícího:

Hlavní zkoušející se zavazuje, že vynaloží své nejlepší úsilí na to, aby přesně a efektivně vykonával práci vyplývající z této Smlouvy, přičemž tyto činnosti budou zahrnovat, mimo jiné, následující:

- a) uplatňování nezávislého lékařského úsudku, co se týče dodržování požadavků Protokolu všemi Subjekty hodnocení, a přijme veškerá opatření k zajištění bezpečnosti Subjektů hodnocení během trvání Studie,
- b) nezahajování Studie ve Zdravotnickém zařízení ani na žádném jiném pracovišti, dokud k provedení Studie nebudou uděleny Úřední souhlasy podle čl. 4,
- c) získání od všech vhodných Subjektů hodnocení před jejich zařazením do Studie (a/nebo dle potřeby od jejich zákonných zástupců) nejaktuálnější formulář Informovaného souhlasu, opatřený podpisem a datem, který:
 - i) byl schválen Etickou komisí, Multicentrickou etickou komisí, SÚKL a Zadavatelem,

- | | |
|---|--|
| <p>ii) contains text necessary to permit regulatory authorities and the Ethic Committee and Multicentre Ethic Committee, which may exist in or outside the local country, Sponsor, CRO and their affiliates and/or agents to have full access to and use of protected health information including the authorization to collect, use, transfer and disclose the results of the Study for purposes consistent with the information contained in the patient information sheet; and</p> <p>iii) explains the appropriate use of the Study Drug to each Study Subject;</p> <p>d) review at suitable intervals whether the Study Subject is following the instructions appropriately,</p> <p>e) collecting the data, results and information generated during the Study (“Study Data”) to complete the case report forms (“CRFs”) in timely manner, in accordance with the Protocol and taking reasonable steps to ensure their accuracy and completeness,</p> <p>f) notification of Sponsor, CRO, Ethic Committee and Multicentre Ethic Committee of any deviations from or failure to comply with the Protocol and Good Clinical Practice in accordance with this Agreement,</p> <p>g) promptly replying to any questions from CRO or Sponsor regarding any matter related to the Study,</p> <p>h) promptly notifying CRO of any significant changes that will occur at any time during the Study which may affect the Principal Investigator</p> | <p>ii) obsahuje text, který umožní regulačním orgánům a Etické komisi a Multicentrické etické komisi, které mohou působit v dané zemi nebo mimo ní, Zadavateli, CRO a jejím přidruženým společností a/nebo zástupcům úplný přístup ke chráněným zdravotním záznamům a jejich použití včetně oprávnění ke sběru, použití, přenosu a zveřejnění výsledků Studie pro účely, které jsou v souladu s informacemi uvedenými v informacích pro pacienta a</p> <p>iii) vysvětluje správné použití Hodnoceného léčiva pro jednotlivý Subjekt hodnocení;</p> <p>d) posuzování ve vyhovujících intervalech, zdali Subjekt hodnocení řádně dodržuje pokyny,</p> <p>e) sběr dat, výsledků a informací získaných během Studie („Studijní data“) za účelem včasného vyplnění formulářů pro záznamy subjektů hodnocení („CRF“) v souladu s Protokolem a učinění příslušných opatření k zajištění jejich správnosti a úplnosti,</p> <p>f) informování Zadavatele, CRO, Etické komise a Multicentrické etické komise o jakémkoli odchýlení se od Protokolu a správné klinické praxe nebo jejich nedodržování v souladu s touto Smlouvou,</p> <p>g) poskytování včasné odpovědi na jakékoli otázky od CRO nebo Zadavatele ohledně jakýchkoli záležitostí spojených se Studií,</p> <p>h) včasného informování CRO o jakýchkoli významných změnách, ke kterým dojde kdykoli během Studie, které by mohly ovlivnit schopnost</p> |
|---|--|

or Institution's ability to conduct the Study, including but not limited to, changes in Research Staff involved in the Study,

- i) Principal Investigator shall ensure that Research Staff are medically qualified, have appropriate experience, skills and expertise and have received appropriate training,
- j) Principal Investigator shall ensure that Research Staff are aware of, and comply with, the Protocol and the terms of the Site Agreement,
- k) Principal Investigator may not subcontract any of the services to be rendered related to Study without Sponsor's and/or CRO's prior written consent. In the event that CRO and/or Sponsor grant such consent, then any agreement entered into by Principal Investigator with the permitted third party subcontractor shall adequately contain Articles 11, 16, 18 and 19 of this Agreement,

2) Obligations of Institution:

- a) Institution agrees that Research Staff will devote their best efforts to accurately and efficiently perform the work required under this Agreement, which efforts shall include but are not limited to items a) through f) in paragraph 1 of this Article,
- b) The Institution guarantees that the appropriate facilities at the Site, including any equipment, but excluding those to be provided by CRO on behalf of Sponsor to the Institution, necessary and adequate

Hlavního zkoušejícího nebo Zdravotnického zařízení provádět Studii, mimo jiné, změn ve Výzkumném personálu zapojeného do Studie.

- i) Hlavní zkoušející zajistí, že Výzkumný personál bude sestávat z osob se zdravotnickým vzděláním, s řádnou praxí, dovednostmi a odbornými znalostmi, a že se jim dostalo náležité přípravy.
- j) Hlavní zkoušející zajistí, že členové Výzkumného personálu jsou srozuměni a jednají v souladu s Protokolem a smlouvou podepsanou s Řešitelským centrem.
- k) Hlavní zkoušející nemůže uzavřít subdodavatelskou smlouvu, jejíž předmětem by byly služby, které mají být ním poskytnuty a které se týkají této Studie bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele nebo CRO. Pokud CRO nebo Zadavatel takový souhlas udělí, musí jakákoliv smlouva uzavřená mezi Hlavním zkoušejícím a odsouhlasenou třetí stranou – subdodavatelem přiměřeně obsahovat ustanovení článků 11, 16, 18 a 19 této Smlouvy.

2) Povinnosti Zdravotnického zařízení:

- a) Zdravotnické zařízení se zavazuje, že Výzkumný personál vynaloží své nejlepší úsilí na to, aby přesně a efektivně vykonával práci vyplývající z této Smlouvy, přičemž tyto činnosti budou zahrnovat, mimo jiné, činnosti pod písm. a) až f) v odst. 1 tohoto článku,
- b) Zdravotnické zařízení se zavazuje k tomu, aby bylo odpovídající Řešitelské centrum, včetně veškerého vybavení, ale s výjimkou toho, které bude Zdravotnickému zařízení poskytnuto CRO jménem Zadavatele, nezbytné a

for conducting the Study are available at the Institution.

- c) Institution may not subcontract any of the services to be rendered related to Study without Sponsor's and/or CRO's prior written consent. In the event that CRO and/or Sponsor grant such consent, then any agreement entered into by Institution with the permitted third party subcontractor shall adequately contain Articles 11, 16, 18 and 19 of this Agreement,
- d) Institution, after entering into subcontract, shall remain liable for provision of services delegated to a subcontractor.
- e) Institution shall ensure that Research Staff are medically qualified, have appropriate experience, skills and expertise and have received appropriate training,
- f) Institution shall ensure that Research Staff are aware of, and comply with, the Protocol and the terms of the Site Agreement
- g) Institution shall be responsible for performance and breach by Principal Investigator and Research Staff.
- h) If Principal Investigator or any other member of Research Staff becomes unavailable for a period of one (1) month or more, Institution shall immediately propose replacement with equivalent experience, skills and expertise. CRO and/or Sponsor may refuse such proposal at its sole discretion.

vhodné k provedení Studie, ve Zdravotnickém zařízení k dispozici.

- c) Zdravotnické zařízení nesmí uzavřít subdodavatelskou smlouvu týkající se poskytování služeb v souvislosti se Studií bez předcházejícího písemného souhlasu Zadavatele a/nebo CRO. V případě, že CRO a/nebo Zadavatel takový souhlas udělí, pak jakákoliv smlouva uzavřená mezi Zdravotnickým zařízením a třetí stranou, jako povoleným subdodavatelem, musí přiměřeně obsahovat ustanovení článků 11, 16, 18 and 19 této Smlouvy,
- d) Zdravotnické zařízení je i po uzavření subdodavatelské smlouvy odpovědné za poskytnutí služeb převedených na subdodavatele.
- e) Zdravotnické zařízení zajistí, že Výzkumný personál bude sestávat z osob se zdravotnickým vzděláním, s řádnou praxí, dovednostmi a odbornými znalostmi, a že se jim dostalo náležité přípravy.
- f) Zdravotnické zařízení zajistí, že členové Výzkumného personálu jsou srozuměni a jednají v souladu s Protokolem a smlouvou podepsanou s Řešitelským centrem.
- g) Zdravotnické zařízení bude odpovídat za výkon a porušení povinností Hlavního zkoušejícího a členů Výzkumného personálu.
- h) Pokud Hlavní zkoušející nebo jakýkoliv jiný člen Výzkumného personálu nebude moci vykonávat své povinnosti po dobu jednoho (1) měsíce nebo delší, Zdravotnické zařízení neprodleně navrhne náhradu, a to osobu s ekvivaletní praxí, dovednostmi a odbornými znalostmi. CRO a/nebo Zadavatel mohou takovou náhradu odmítnout dle svého uvážení.

8. STUDY ASSESSMENT SUBJECTS

- 1) The Institution and Principal Investigator shall make every effort to perform enrolment and participation of sufficient number of Study Subject in Study in accordance with admission criteria and excluding criteria and schedule as stated in Protocol. Study Subjects participating in another clinical study shall not be enrolled.
- 2) Sponsor and/or CRO reserve the right to instruct the Institution and Principal Investigator to enrol fewer Study Subjects than the number agreed at the time of the signature of this Agreement or to stop enrolment entirely, in which case eventually the payment due to the Institution will be made on a pro-rata basis.
- 3) The Study Subjects can be enrolled in the Study only following the written Informed Consent being signed and the necessary information being given to them (Study Subjects under age of majority shall be enrolled into the Study only provided that their legal representatives are provided the appropriate information and their consent being obtained). Obtaining of the consent from Study Subjects shall be in compliance with the ethical principles and Good Clinical Practice. With regard to this:
 - a) The Sponsor and/or CRO declares that the Principal Investigator has been provided with the Informed Consent form. The herein before mentioned document shall be enclosed hereto as Appendix No. 5, and may be amended during course of Study by Sponsor and/or CRO and such amended document is incorporated herein by reference

8. SUBJEKT KLINICKÉHO HODNOCENÍ

- 1) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející vynaloží své nejlepší úsilí na to, aby provedli nábor a zapojení dostatečného počtu Subjektů hodnocení do Studie v souladu se vstupními a vylučovacími kritérii a harmonogramem uvedeným v Protokolu. Subjekty hodnocení účastníci se jiné klinické studie nesmí být zařazeni.
- 2) Zadavatel a/nebo CRO si vyhrazují právo udělit pokyn Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu zařadit nižší počet Subjektů hodnocení, než počet sjednaný v čase podpisu této Smlouvy či úplně zastavit zařazování do Studie, v takovém případě budou platby splatné Zdravotnickému zařízení uhrazeny alikvotně.
- 3) Zařazení Subjektů hodnocení do Studie bude možné jen s jejich písemným Informovaným souhlasem a po jejich řádném poučení (v případě nezletilých Subjektů hodnocení jen po patřičném poučení a se souhlasem jejich zákonných zástupců). Vyžádání souhlasu od Subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy a správnou klinickou praxí. K tomu:
 - a) Zadavatel a/nebo CRO prohlašuje, že předal Hlavnímu zkoušejícímu formulář Informovaného souhlasu Subjektu hodnocení se zařazením do Studie. Tento dokument tvoří přílohu č. 5 této Smlouvy a může být Zadavatelem a/nebo CRO průběžně aktualizován, přičemž takto aktualizovaný dokument se stává bez dalšího součástí této Smlouvy poté, co

thereto upon receipt by the Institution and Principal Investigator without need to further amend this Agreement. Sponsor and CRO agree to provide such amended document (as applicable) without undue delay to the Institution and Principal Investigator,

- b) Before being enrolled into the study the Study Subject will be asked Principal Investigator to sign the document mentioned in paragraph 3, letter a) of this Article
- 4) The aforesaid document specified and signed by the enrolled Study Subject (or their legal representatives in case of they being under age of majority) regarding the Informed Consent in accordance with paragraph 3 shall be filed in the Study documentation kept by the Principal Investigator.
- 5) If the Principal Investigator finds out during the course of the Study that a Study Subject enrolled into the Study does not comply with the Study criteria, he/she shall inform in writing Sponsor and CRO immediately and according to the mutual agreement with the Sponsor and/or CRO exclude such a Study Subject from the Study.
- 6) Personal, medical and any other data collected in connection with the Study of Study Subject shall be treated as confidential by all Parties hereto.

9. AUDIT, MONITORING AND INSPECTION

- 1) The Parties hereby acknowledge that authorized representative to conduct audit, monitoring and inspection of Study on behalf of CRO is, included but not limited, [REDACTED].

bude doručen Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu, aniž by bylo nutné vyhotovit zvláštní dodatek této Smlouvy. Zadavatel a CRO souhlasí, že takto aktualizovaný dokument bude bez zbytečného odkladu doručen Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu,

- b) Hlavní zkoušející před zařazením Subjektu hodnocení do Studie v případě jeho souhlasu požádá o podpis na dokumentu uvedeném v odst. 3 písm. a) tohoto článku.

- 4) Výše uvedený dokument podepsaný Subjektem hodnocení (u nezletilých Subjektů hodnocení jejich zákonnými zástupci) týkající se Informovaného souhlasu pořízeného podle odst. 3 musí být uložen v dokumentaci o Studii vedené u Hlavního zkoušejícího.

- 5) Pokud Hlavní zkoušející v průběhu Studie zjistí, že Subjekt hodnocení zařazený do Studie nevyhovuje jejím kritériím, neprodleně o tom bude písemně informovat Zadavatele a/nebo CRO a po dohodě s ním jej z průběhu Studie vyřadí.

- 6) S osobními, zdravotními a jakýmkoliv jinými údaji Subjektu hodnocení shromážděnými ve spojení s touto Studií budou všechny Strany této Smlouvy zacházet jako s důvěrnými.

9. AUDIT, MONITORING A INSPEKCE

- 1) Strany berou na vědomí, že pověřeným zástupcem vykonávat audit, monitoring a inspekci Studie jménem CRO je, mimo jiné, [REDACTED].

- 2) Audit monitoring and inspection, especially related actions and lost time shall not be reimbursed by Sponsor nor by CRO to the subjects of such audit, monitoring and inspection.
- 2) Audit, monitoring a inspekce, zejména úkony s tím spojené a ušlý čas nebudou subjektům tomu podléhajícím proplaceny Zadavatelem ani CRO.
- 3) Institution and Principal Investigator shall cooperate with CRO, Sponsor, and any governmental or regulatory authorities in their efforts to monitor, audit, or inspect the progress of the Study at the Institution. Authorized representatives of CRO and Sponsor shall have the right, upon reasonable advance notice,
- 3) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející musí spolupracovat s CRO, Zadavatelem a jakýmkoli vládními či regulatorními orgány ve snaze monitorovat, provést audit nebo inspekci průběhu Studie ve Zdravotnickém zařízení. Pověření zástupci CRO a Zadavatele budou mít právo, po získání přijatelně včasného oznámení:
- a) examine and inspect the Institution and Principal Investigator's facilities used for the performance of the Study,
- a) prohlédnout si a zkontrolovat Zdravotnické zařízení a pracoviště Hlavního zkoušejícího používané k provedení Studie,
- b) inspect and copy all data and work products related to the Study, and
- b) zkontrolovat a provést kopie všech údajů a pracovních produktů spojených se Studií, a
- c) examine source documents and other medical records of Study Subjects reasonably necessary to monitor the Study.
- c) prohlédnout si zdrojovou dokumentaci a další zdravotní záznamy Subjektů hodnocení přiměřeně nutné k monitorování Studie.
- 4) In the event Institution or Principal Investigator receives notice that the Institution or the Principal Investigator shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall notify CRO immediately. CRO and Sponsor shall have the right to be present at any such investigation or audit. In the event the Party does not receive prior notice of said investigation or audit, the Party shall notify CRO as soon as practicable after receiving knowledge of said investigation or audit. Institution and/or Principal Investigator will provide CRO and Sponsor copies of all Study specific materials, external correspondence, statements, forms and records that
- 4) V případě, že Zdravotnické zařízení či Hlavní zkoušející obdrží oznámení, že Zdravotnické zařízení či Hlavní zkoušející budou podléhat inspekci či auditu prováděným vládním či regulatorním orgánem, Strana, která obdrží takové oznámení, o tom musí okamžitě uvědomit CRO. V případě, že Strana neobdrží předchozí oznámení o výše zmiňované inspekci či auditu, pak Strana musí CRO uvědomit hned poté, co se dozví o výše uvedené inspekci nebo auditu. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející poskytnou CRO a Zadavateli kopie všech materiálů, externí korespondence, prohlášení, formulářů a záznamů spojených se Studií, které Zdravotnické zařízení či Hlavní zkoušející obdrží, získá či vytvoří na základě

Institution or Principal Investigator receives, obtains or generates pursuant to any such investigation. Institution and/or Principal investigator provide CRO and Sponsor a reasonable opportunity to comment in advance on any correspondence generated by Institution or Principal Investigator to the appropriate authority. Representatives of CRO and/or Sponsor shall have the right to be present during such investigation or audit. In case any inspection or audit uncovers major issues, Institution and Principal Investigator shall promptly inform CRO and Sponsor and as soon as possible propose and implement a Corrective Action Preventive Action (CAPA) Plan.

- 5) The Principal Investigator must also provide any information missing from the CRFs (or eCRFs), correct any data errors and complete hospital records in order to assure maximum accuracy with data entered into the CRFs (or eCRFs). eCRFs shall be completed by Principal Investigator no later than forty eight (48) hours from the date of inspection of authorised persons of CRO. CRF's shall be maintained accurately and completed within five (5) days from Study subject's visit.
- 6) Sponsor may suspend enrolment of Study Subjects if eCFRs remain incomplete for more fourteen (14) days from the date that Principal Investigator is informed by Sponsor or its representative (including CRO) that any eCRFs are incomplete. Queries made of Sponsor or any of its representatives (including CRO) shall be resolved by the Institution and Principal Investigator no later than seventy two (72) hours from the date of issue.
- 7) Sponsor may suspend enrolment of Study Subjects if queries remain

inspekce. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející poskytnou CRO a Zadavateli vhodnou příležitost vyjádřit se předem k veškeré korespondenci vytvořené Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím určené příslušnému orgánu. Zástupci CRO a/nebo Zadavatele budou mít právo být přítomni během takové inspekce či auditu. Budou-li při takové inspekci či auditu zjištěny zásadní záležitosti, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou o tom neprodleně informovat CRO a Zadavatele a neprodleně navrhnou a implementují plán nápravných a preventivních opatření (CAPA plán).

- 5) Hlavní zkoušející musí rovněž poskytnout veškeré informace, které případně chybějí v záznamech Subjektů hodnocení (CRFs), (nebo v elektronických záznamech subjektů hodnocení (eCRFs)), odstranit případné chyby v datech a doplnit nemocniční záznamy tak, aby zcela odpovídaly údajům zaneseným do CRF (nebo eCRFs). Elektronické záznamy Subjektů hodnocení musejí být doplněny nejpozději do osmačtyřiceti (48) hodin od data návštěvy pověřených zástupců CRO. CRFs budou vedeny precizně a budou kompletovány do pěti (5) dnů od návštěvy Subjektu hodnocení.
- 6) Zadavatel je oprávněn pozastavit nábor Subjektů hodnocení v případě, že eCFRs nebudou doplněny do dalších čtrnácti (14) dnů od data, kdy byl Hlavní zkoušející Zadavatelem nebo jeho zmocněncem (včetně CRO) informován o nedostatecích ve vyplňování eCRF. Zdravotnické zařízení a Hlavní Zkoušející jsou povinni reagovat na případné dotazy Zadavatele nebo jeho zástupců (včetně CRO) nejpozději do dvaasedmdesáti (72) hodin od data jejich vznesení.
- 7) Zadavatel může pozastavit nábor Subjektů hodnocení v případě, že dotazy nebudou

unresolved for more than fourteen (14) days of the date of issue.

vyřešeny do dalších čtrnácti (14) dnů od data jejich vznesení.

10. STUDY DRUG

- 1) Study Drug and any equipment provided by Sponsor and/or CRO is an exclusive property of the Sponsor. The Principal Investigator shall use the Study Drug only to conduct the Study in accordance with the Protocol, and for no other purpose. Study subjects shall not be charged for participation in the Study or administration of the Study Drug.
- 2) Sponsor and/or CRO shall provide the Institution and the Principal Investigator with the Study Drug specified in the Protocol free of charge and the equipment agreed to be provided by Sponsor in writing which is necessary to carry out the study within the estimated timeframe stipulated in Article 5 of this Agreement.
- 3) Institution and Principal Investigator acknowledge that the Study Drug is experimental in nature, and that no warranty, either expressly stated or implied is made by Sponsor regarding the Study Drug and therefore Institution and Principal Investigator shall exercise prudence and reasonable care in, and comply with any standard procedures and instructions of Sponsor and/or CRO regarding, the use, handling, secure storage, transportation, disposition and containment of the Study Drug, including any derivatives thereof. Institution agrees to limit access to the Study Drug to only Research Staff who, under Principal Investigator's direct control, will be engaged in using the Study Drug as contemplated by the Protocol. Further, Institution and Principal Investigator shall use, and Institution guarantees that Research Staff shall use the Study Drug solely for the conduct of the Study and in

10. HODNOCENÉ LÉČIVO

- 1) Hodnocené léčivo a jakékoliv vybavení poskytnuté Zadavatelem a/nebo CRO je výlučným vlastnictvím Zadavatele. Hlavní zkoušející je využití výhradně k provedení Studie v souladu s Protokolem, jakékoliv jiné využití je vyloučeno. Subjektu hodnocení nesmí být za účast na Studii nebo za podání Hodnoceného léčiva účtován žádný poplatek.
- 2) Zadavatel a/nebo CRO bezplatně dodá Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu Hodnocené léčivo vymezené Protokolem a vybavení, které bylo písemně potvrzeno, že Zadavatel poskytne a je nezbytné k provedení Studie tak, aby mohla být dodržena doba trvání Studie předpokládaná v čl. 5 této Smlouvy.
- 3) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že Hodnocené léčivo je experimentální léčivo a že Zadavatel nečiní žádnou záruku týkající se Hodnoceného léčiva výslovně ani implicitně a proto Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející musí postupovat obezřetně a opatrně a dodržovat všechny správné postupy a pokyny Zadavatele a/nebo CRO týkající se použití, zacházení, bezpečného uchovávání, přenosu, likvidace a ochrany Hodnoceného léčiva, včetně jeho derivátů. Zdravotnické zařízení se zavazuje k tomu, že umožní přístup k Hodnocenému léčivu pouze Výzkumnému personálu, který, pod přímým dozorem Hlavního zkoušejícího, bude s Hodnoceným léčivem pracovat v souladu s Protokolem. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou používat a Zdravotnické zařízení zaručuje, že Výzkumný personál bude používat Hodnocené léčivo výhradně za účelem provedení Studie a v souladu s Protokolem a budou vést záznamy o příjmu, podávání a

accordance with the Protocol and maintain a record of receipt, administering and dispensing of the Study Drug.

výdeji Hodnoceného léčiva.

- 4) Any equipment and Study Drug supplied by Sponsor or its designee for use in the Study will be used solely in connection with the Study in accordance with Protocol, manuals and instructions given by Sponsor and/or CRO and will be returned to Sponsor or its designee at the his reasonable expense of Sponsor promptly upon completion or termination of the Study, unless otherwise instructed in writing by Sponsor.
 - 5) Institution and Principal Investigator shall observe all due care in handling and using equipment provided, allow Sponsor and/or CRO to inspect equipment provided, upon reasonable advance notice and bear the risk of loss or damage to equipment (beyond normal wear and tear) as a result of negligent use or maintenance of the equipment provided.
 - 6) Institution and Principal Investigator agree that they will inform in written CRO and/or Sponsor about equipment which malfunctions, is damaged or has another defect. Sponsor and/o CRO shall be responsible for maintenance, repair and replacement
 - 7) The Institution shall grant access to Principal Investigator to the facilities and resources reasonably required in order to conduct the Study and the Study shall be conducted under the supervision and management of the Principal Investigator.
 - 8) All the unused materials, equipment and Study Drug shall be returned to the Sponsor and/or shall be disposed of in accordance with Sponsor's and/or CRO's written instructions, all at the
- 4) Jakékoli vybavení a Hodnocené léčivo dodané Zadavatelem nebo jeho pověřeným zástupcem pro účely realizace Studie bude užíváno výhradně pro potřeby Studie v souladu s Protokolem, manuály a pokyny dané Zadavatelem a/nebo CRO a bude Zadavateli nebo jeho pověřenému zástupci na jeho přiměřené náklady navraceno okamžitě po dokončení nebo ukončení Studie, nebude-li v tomto ohledu Zadavatelem písemně stanoven jiný postup.
 - 5) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou věnovat náležitou péči zacházení a používání poskytnutého vybavení, umožní Zadavateli a/nebo CRO po předchozí výzvě učiněné v přiměřeném předstihu prohlédnout vybavení a nesou odpovědnost za ztrátu nebo poškození (vyjma běžného opotřebení) vybavení v důsledku nedbalostního zacházení s tímto vybavením.
 - 6) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že budou písemně informovat CRO a/nebo Zadavatele o nefunkčním, poškozeném či jinak vadném vybavení. Zadavatel a/nebo CRO budou odpovědni za údržbu, opravy a výměny.
 - 7) Zdravotnické zařízení zpřístupní Hlavnímu zkoušejícímu i další odpovídající vybavení a prostředky k provádění Studie, přičemž Studie bude realizována pod dohledem a vedením Hlavního zkoušejícího.
 - 8) Veškerý nepoužitý materiál, vybavení a Hodnocené léčivo vrátí Hlavní zkoušející Zadavateli a/nebo s ním naloží dle písemných pokynů Zadavatele a/nebo CRO, to vše na přiměřené náklady

reasonable expense of the Sponsor. The Institution and Principal Investigator will maintain records of receipt and disposition of Study Drug.

9) Sponsor and/or CRO will deliver for free Study Drug prior to the first screening visit of the first Study Subject to the pharmacy designated by The Institution and Principal Investigator as the Pharmacy to perform the pharmacological activities in connection with the Study.

10) The Institution and Investigator hereby undertakes:

a) that they will use the pharmacy **Fakultní nemocnice Brno, Nemocniční lékárna, Pavilon X – DTC, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic** (hereinafter the “Pharmacy”), contact person [REDACTED] (hereinafter “Pharmacist”) for receipt storage and distribution of the Study Drug.

b) that the Study Drug shall be handled in accordance to good pharmacy, storage and distribution practice according to Act No. 378/2007 Coll., on therapeutic agents amended by Regulation No. 226/2008 Coll., on good clinical practice and the detailed conditions of the clinical assessment of therapeutic agents and in accordance to Regulation No. 229/2008 Coll. on the manufacture and distribution of therapeutic agents as amended.

11. ARCHIVING OF DOCUMENTS

1) The Institution shall keep all the documents and records filed in Principal Investigator Site File as well as the documents and records related to the Study Subjects and Study for at least fifteen (15) years after completing the

Zadavatele. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou vést záznamy o přebírání Hodnoceného léčiva a nakládání s ním.

9) Před první screeningovou návštěvou prvního Subjektu hodnocení Zadavatel a/nebo CRO zdarma dodá Hodnocené léčivo Lékárně určené Zdravotnickým zařízením a Hlavním zkoušejícím jako Lékárně provádějící lékárenskou činnost v souvislosti s realizací Studie.

10) Zdravotnické zařízení a Zkoušející se tímto zavazují, že:

a) využijí služeb lékárny **Fakultní nemocnice Brno, Nemocniční lékárna, Pavilon X – DTC, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká Republika** (dále též „Lékárna“), kontaktní osoba [REDACTED] (dále jen „Lékárník“), za účelem obdržení, skladování a distribuce Hodnoceného léčiva.

b) s Hodnoceným léčivem bude zacházeno v souladu se správnou lékárenskou, skladovací a distribuční praxí podle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, upravený předpisem č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčiv a v souladu s předpisem č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv ve znění pozdějších předpisů.

11. ARCHIVACE DOKUMENTŮ

1) Zdravotnické zařízení se zavazuje uchovat veškerou dokumentaci a záznamy uložené v řešitelském svazku i dokumentaci a záznamy vztahující se k Subjektům hodnocení a ke Studii nejméně po dobu 15 roků od data ukončení Studie nebo i po

Study or such longer period of time as required under applicable law. The Institution and Principal Investigator shall treat said documents and records as confidential under applicable law. Once the Study at the Institution and the Study documentation are completed, the Sponsor may, at its own discretion, submit a request with the Institution to be notified on the end of archiving period containing contact data. If such request is submitted, the Institution shall file away the document with the Study documentation and notify the Sponsor to the address stated in the request on expiration of archiving period in reasonable advance. Sponsor shall have the right to transfer the entire Study documentation from the Institution at its own expenses after archiving period is lapsed.

- 2) Should Institution be in the process of liquidation without legal successor it will immediately notify Sponsor of this Situation and provide Sponsor an opportunity to further storage of such documents stated in paragraph 1 at Sponsor's expenses.
- 3) CRO and/or Sponsor shall have the right at any time during the period of record retention inspect the records, upon reasonable advance notice. Institution and/or Principal Investigator shall provide copies of the records upon request from CRO/Sponsor (not to be unreasonably made), at Sponsor's expense

12. PROTECTION OF INTERESTS OF PARTIES

- 1) The Institution and the Principal Investigator any other studies in progress shall not negatively impact the goals of the Study.

delší dobu, vyžadují-li to příslušné právní předpisy. S uvedenou dokumentací a záznamy budou Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející zacházet jako s důvěrnými podle příslušných právních předpisů. Po ukončení Studie ve Zdravotnickém zařízení a po uzavření Studijní dokumentace může Zadavatel dle svého uvážení předložit Zdravotnickému zařízení žádost o vyrozumění Zadavatele o konci archivační doby, která bude obsahovat kontaktní údaje. Podá-li Zadavatel tuto žádost, založí ji Zdravotnické zařízení ke Studijní dokumentaci a v přiměřeném předstihu vyrozumí Zadavatele o uplynutí archivační doby na adresu uvedenou v žádosti. Zadavatel bude mít právo si odvést Studijní dokumentaci ze Zdravotnického zařízení na své vlastní náklady po ukončení archivační doby.

- 2) Vstoupí-li Zdravotnické zařízení do likvidace bez právního nástupce, okamžitě o tom vyrozumí Zadavatele a poskytne Zadavateli příležitost k dalšímu uchování záznamů uvedených v odst. 1 na náklady Zadavatele.
- 3) Na základě předchozí výzvy učiněné v přiměřeném předstihu budou mít CRO a/nebo Zadavatel právo kdykoliv v průběhu uchování záznamů tyto záznamy přezkoumat. Na základě odůvodněné žádosti Zadavatele/CRO budou mít Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející povinnost poskytnout kopie těchto záznamů, a to na náklady Zadavatele.

12. OCHRANA ZÁJMŮ STRAN

- 1) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející prohlašují, že jiné klinické studie prováděné ve Zdravotnickém zařízení nebudou negativně ovlivňovat cíle Studie.

13. UNEXPECTED EVENTS DURING THE COURSE OF THE STUDY

- 1) Principal Investigator is obliged to inform in writing Sponsor and CRO without delay and in accordance with the Protocol, on any unexpected event or adverse event encountered in the course of the Study. Serious adverse events shall be reported immediately within twenty four (24) hours by telephone, and confirmed in writing within forty eight (48) hours.
- 2) CRO undertakes to inform in writing Principal Investigator, the SUKL and the appropriate Ethics Committees of any serious unexpected event.
- 3) For the purposes hereof unexpected event shall mean any event which is considered or described as unexpected as per law and/or in any document provided to Principal Investigator by Sponsor or CRO, or any event which is considered as unexpected by Principal Investigator himself/herself.
- 4) The provision of paragraph 3 shall be analogously applied to the term adverse reaction.

14. LIABILITY AND INDEMNIFICATION

- 1) The Institution and Principal Investigator acknowledge that they are acting as an independent contractor and not as an employee of CRO or Sponsor. The Sponsor is responsible for the damages (including payment of medical expenses) for injuries to Study Subjects caused directly as a result of the effects of the Study Drugs or the Study

13. NEOČEKÁVANÉ PŘÍHODY V PRŮBĚHU STUDIE

- 1) Hlavní zkoušející je povinen bezodkladně a v souladu s Protokolem písemně sdělit Zadavateli a CRO jakoukoliv neočekávanou příhodu, jakož i nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu Studie. Závažné nepříznivé události budou hlášeny neprodleně do dvaceti čtyř (24) hodin telefonicky a písemně potvrzeny do čtyřiceti osmi (48) hodin.
- 2) CRO se zavazuje písemně informovat Hlavního zkoušejícího, SÚKL a příslušné Etické komise o jakékoli závažné neočekávané příhodě.
- 3) Pro tyto účely se neočekávanými událostmi rozumí jakákoliv událost, která je považována nebo popsána za neočekávanou podle právních předpisů a/nebo v jakémkoli dokumentu poskytnutém Hlavnímu zkoušejícímu Zadavatelem nebo CRO, nebo jakákoli událost, která je považována za neočekávanou samotným Hlavním zkoušejícím.
- 4) Ustanovení odstavce 3 se použije na termín nežádoucího účinku obdobně.

14. ODPOVĚDNOST A NÁHRADA ŠKODY

- 1) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že jednají v pozici nezávislých smluvních partnerů a nikoliv v pozici zaměstnanců CRO nebo Zadavatele. Zadavatel odpovídá za vzniklou škodu, vč. úhrady léčebných výloh spojených s újmou způsobenou Subjektům hodnocení v přímé souvislosti s účinky Hodnoceného léčiva nebo prováděním výkonů na Subjektech

procedures performed on Study Subjects during carrying out the Study.

The above indemnity by the Sponsor shall not apply and consequently the Institution and Principal Investigator shall indemnify, defend and hold CRO, Sponsor and their respective employees, affiliates and contractors harmless against any loss, claim, demand, costs and expenses, or damage resulting from:

- a) Failure of the Principal Investigator, the Institution, its employees, affiliates and contractors to adhere to the Protocol or agreed amendments or written recommendations and instructions by CRO or Sponsor relative to the Study Drug (including its administration);
 - b) breach of this Agreement or Protocol by Institution, its employees, affiliates and contractors or Principal Investigator,
 - c) Medical malpractice, negligent act or omission or intentional misconduct of Institution, its employees, affiliates and contractors or Principal Investigator,
 - d) violation during the Study by the Institution, its employees, affiliates and contractors or Principal Investigator of any applicable legislation.
- 2) Sponsor shall not provide compensation for lost wages or for any other damages, expenses or losses, or for medical expenses that have been covered by a Study subject's medical or other insurance. Sponsor shall be liable and shall remain responsible and shall
- hodnocení v rámci realizace Klinického hodnocení. Shora uvedený závazek odškodnění ze strany Zadavatele se neuplatní, a následně Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející odškodní, poskytnou ochranu a zprostí odpovědnosti CRO, Zadavatele a jejich jednotlivé zaměstnance, přidružené organizace a dodavatele co se týče odpovědnosti při jakékoliv ztrátě, nároku, požadavku, výdajích a nákladech nebo škodě plynoucí z
- a) nedodržení Protokolu či sjednaných dodatků, nebo písemných doporučení či pokynů CRO nebo Zadavatele týkajících se Hodnoceného léčiva (včetně jeho podávání) ze strany Hlavního zkoušejícího, Zdravotnického zařízení, jeho zaměstnanců, přidružených společností a subdodavatelů,
 - b) porušení této Smlouvy nebo Protokolu ze strany Zdravotnického zařízení, jeho zaměstnanců, přidružených společností a subdodavatelů či Hlavního zkoušejícího,
 - c) zanedbání lékařské péče, nedbalosti či opomenutí nebo vědomě nesprávného jednání ze strany Zdravotnického zařízení, jeho zaměstnanců, přidružených společností a subdodavatelů či Hlavního zkoušejícího,
 - d) případů, kdy Zdravotnické zařízení jeho zaměstnanci, přidružené společnosti či subdodavatelé nebo Hlavní zkoušející poruší při provádění Studie jakýkoli příslušný právní předpis.
- 2) Zadavatel neposkytne kompenzaci za ztrátu výdělku nebo za jakékoliv jiné škody, náklady či ztráty, nebo za náklady na zdravotní péči, které jsou kryty zdravotním pojištěním Subjektu hodnocení. Zadavatel bude odpovědný a odškodní ostatní Strany za svou hrubou nedbalost nebo úmyslné

indemnify the other Parties for its gross negligence and willful misconduct.

- 3) Sponsor and CRO shall be immediately informed of (i) any (actual or threatened) claims arising out of the Study; (ii) any claims for which Institution and/or Principal Investigator wants to seek indemnification ("Claims"). Institution and/or Principal Investigator may not settle a Claim without prior written approval from Sponsor. Upon request, Institution and/or Principal Investigator shall give Sponsor sole responsibility for defending against any Claim. Institution and/or Principal Investigator shall provide reasonable assistance in such defense.
- 4) Each Party remains liable for death and personal injury in accordance with applicable law.

15. INSURANCE

- 1) The Sponsor ensure legally required liability insurance for harm caused by performance of the Study in compliance with provision of Sec. 52. par. 3 lit. f) of Act No. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals. Proof of such insurance shall be available for Parties upon request.
- 2) The Institution, the Principal Investigator and all Research Staff shall have all valid licenses and permits as may be required to perform clinical studies. Institution represents and warrants that it possesses and maintains, at its own expense, insurance liability in connection with the providing of health services. Upon request by CRO or Sponsor, Institution shall provide CRO or Sponsor as soon as reasonably possible with proof of the above insurance coverages, liability limits and deductibles or retentions.

pochybení.

- 3) Zadavatel a CRO budou okamžitě informováni o (i) jakémkoliv nároku (nebo o hrozbě existence nároku) plynoucího ze Studie, (ii) jakýchkoliv nárocích, za které chtějí být Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející odškodněni („Nároky“). Zdravotnické zařízení a/ani Hlavní zkoušející nemohou urovnat jakýkoliv Nárok bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející přenechají Zadavateli na jeho žádost výlučnou zodpovědnost za obranu proti Nároku. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející poskytnout při takové obraně přiměřenou součinnost.
- 4) Každá ze Stran zůstává odpovědna za smrt a újmu na zdraví podle příslušných právních předpisů.

15. POJIŠTĚNÍ

- 1) Zadavatel je povinen zajistit zákonné pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou prováděním Studie v souladu s ustanoveními § 52 odst. 3, písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech. Důkaz o uzavření takového pojištění bude Stranám k dispozici na vyžádání.
- 2) Zdravotnické zařízení, Hlavní zkoušející a veškerý Výzkumný personál musí mít požadovaná platná oprávnění a povolení k provádění klinických studií. Zdravotnické zařízení prohlašuje a zaručuje, že má a udržuje na své vlastní náklady pojištění své odpovědnosti za škodu způsobenou v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Na žádost CRO nebo Zadavatele poskytne Zdravotnické zařízení CRO nebo Zadavateli důkaz o výše uvedeném pojistném krytí, rozsahu odpovědnosti a to ihned jak to bude proveditelné.

16. CONFIDENTIAL INFORMATION

- 1) For the purpose hereof, all the information, documentation, materials, analysis, results, data provided by or on behalf of the Sponsor or CRO or created, collected or generated in connection with the Study or Study Drug shall be deemed as confidential information of Sponsor (“Confidential Information”).
- 2) Without limiting the foregoing, Confidential Information includes information on the structure, composition, excipients, formulas, know-how, technologies and processes as well as any other information considered as confidential by the Sponsor. Should any Party receive Confidential Information in course of negotiation of this Agreement, the Party shall be obliged to prevent such information from misuse or disclosure without legal reason. Should any Party breach the said duty and profit from it, the Party shall be obliged to surrender the profit to other Party.
- 3) Neither the Institution nor the Principal Investigator can disclose the Confidential Information to third parties nor use them contrary to the Sponsor’s written instructions or to use Confidential Information for other purposes than conduct of the Study.
- 4) Confidential Information shall be deemed the Sponsor’s exclusive property and remain secret and kept by the Institution and the Principal Investigator in a place dedicated for such a purpose unless the Institution or the Principal Investigator prove that the information is accessible to the general public without breach of this Agreement.

16. DŮVĚRNÉ INFORMACE

- 1) Pro účely této Smlouvy se veškeré informace, dokumenty, materiály, analýzy, výsledky a údaje poskytnuté Zadavatelem nebo CRO nebo v jejich zastoupení nebo pořízené, shromážděné či generované v souvislosti se Studií nebo Hodnoceným léčivem považují za důvěrné informace Zadavatele (dále jen „Důvěrné informace“).
- 2) Mezi Důvěrné informace bez omezení výše uvedeného patří informace o struktuře, složení, pomocných látkách, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jakékoli další informace považované Zadavatelem za důvěrné. Získá-li kterákoli Strana při jednání o této Smlouvě Důvěrné informace, je povinna dbát o to, aby nebyly zneužity, nebo aby nedošlo k jejich prozrazení bez zákonného důvodu. Poruší-li kterákoli Strana tuto povinnost a obohatí-li se tím, je povinna vydat druhé Straně to, oč se obohatila.
- 3) Zdravotnické zařízení ani Hlavní zkoušející nemůže Důvěrné informace zpřístupnit třetím stranám, ani je používat způsobem, který by byl v rozporu s písemnými pokyny Zadavatele, ani je použít pro jiné účely než provedení Studie.
- 4) Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví Zadavatele a budou drženy Zdravotnickým zařízením a Hlavním zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející prokážou, že se jedná o informace veřejně přístupné, aniž by se tak stalo v důsledku porušení této Smlouvy.

- | | |
|--|---|
| <p>5) Should there be any legal reason to disclose Confidential Information, the Institution or the Principal Investigator shall advise the Sponsor accordingly in writing immediately once they learn about this duty before such disclosure to provide Sponsor with an opportunity to limit the disclosure with the reasonable assistance of Institution and the Principal Investigator.</p> | <p>5) Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné Důvěrné informace zpřístupnit, Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející toto neodkladně předem písemně oznámí Zadavateli, aby tak Zadavateli poskytl možnost minimalizovat míru zpřístupněných informací, a to za přiměřené součinnosti Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího.</p> |
| <p>6) The Parties undertake to bind Research Staff and persons accessing to Confidential Information to secrecy in accordance with this Agreement. Such persons are equally obliged to maintain confidentiality.</p> | <p>6) Strany se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na této Studii a osoby, jímž je Důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto Smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.</p> |
| <p>7) The Institution must ensure that Confidential Information is only disclosed to Research Staff who have a need to know for the performance of the Study and who have signed confidentiality agreements containing terms as restrictive as those required in this Agreement.</p> | <p>7) Zdravotnické zařízení je povinno zajistit poskytnutí Důvěrných informací pouze těm členům Výzkumného personálu, u nichž je nezbytné, aby byli informováni v souvislosti s prováděním Studie, a kteří podepsali dohodu o mlčenlivosti obsahující smluvní podmínky odpovídající požadavkům této Smlouvy.</p> |

17. PERSONAL DATA OF PRINCIPAL INVESTIGATOR AND RESEARCH STAFF

- 1) Principal Investigator freely consents to the Sponsor's and CRO's collection (including provided by third parties) and processing of the Investigator's personal data and details relating to his/her professional activities (collectively "Personal Information") for the purposes of:
- a) making them available to affiliated companies of the Sponsor and/or CRO, national, foreign and/or international authorities, organizations specializing in the supervision, evaluation, audit, and control of clinical studies and/or registration of investigational

17. OSOBNÍ ÚDAJE HLAVNÍHO ZKOUŠEJÍCÍHO A VÝZKUMNÉHO PERSONÁLU

- 1) Hlavní zkoušející dobrovolně souhlasí se sběrem a zpracováním osobních dat a údajů spojených s jeho odbornými činnostmi (souhrnně „Osobní informace“) Zadavatelem a CRO (včetně třetích stran) pro tyto účely:
- a) učinit je dostupnými pro přidružené společnosti Zadavatele a/nebo CRO, národní, zahraniční a/nebo mezinárodní orgány, organizace specializující se na monitorování, hodnocení, audit a kontrolu klinických hodnocení a/nebo registraci hodnoceného léčiva,

product,

- | | |
|--|--|
| <p>b) identification of Principal Investigator including storing in an investigator database, for the purposes of the current and the selection of future clinical studies,</p> <p>c) other related purposes and/or as required by law, including but not limited to, ensuring compliance with applicable laws related to possible conflicts with respect to financial issues.</p> | <p>b) identifikaci Hlavního zkoušejícího včetně uchovávání jeho informací v databázi zkoušejících pro účely současných a výběru budoucích klinických hodnocení,</p> <p>c) další související účely a/nebo účely požadované zákonem, mimo jiné, zajištění dodržování platných zákonů souvisejících s možnými konflikty ohledně finančních otázek.</p> |
| <p>2) Furthermore, Principal Investigator freely consents to the Sponsor's and CRO's transfer, use and storing of Personal Information, for the above mentioned purposes, to other states or countries with less stringent data protection laws as governed by this Agreement.</p> | <p>2) Hlavní zkoušející dále dobrovolně souhlasí s přenosem, použitím a uchováváním Osobních informací Zadavatelem a CRO pro výše zmiňované účely do jiných států a zemí, ve kterých platí méně přísné zákony o ochraně dat, než kterými se řídí tato Smlouva.</p> |
| <p>3) CRO warrants that it has obtained the necessary consents, in accordance with applicable data protection laws, of the Research Staff for the collection, processing, transfer, use and storing of Personal Information for the above mentioned purposes in connection with this Study.</p> | <p>3) CRO potvrzuje, že od Výzkumného personálu obdrželo veškerá nutná oprávnění v souladu s platnými zákony o ochraně dat za účelem sběru, zpracování, použití a uchovávání Osobních informací pro výše zmiňované účely ve spojení s touto Studií.</p> |
| <p>4) The Principal Investigator and the Research Staff have the right to</p> <p>a) request a copy of their Personal Information provided,</p> <p>b) correct their Personal Information,</p> <p>c) withdraw consent to further collection and processing of their Personal Information, in which case CRO and/or Sponsor may be unable to continue any activity for which the Personal Information was obtained,</p> <p>d) prevent the further transfer of their</p> | <p>4) Hlavní zkoušející a Výzkumný personál mají právo</p> <p>a) požádat o získání kopie poskytnutých Osobních informací,</p> <p>b) opravit své Osobní Informace,</p> <p>c) odvolat souhlas s dalším sběrem a zpracováním svých Osobních informací, v takovém případě nebude CRO a/nebo Zadavatel moci pokračovat v žádné činnosti, pro kterou byly Osobní informace získány,</p> <p>d) zabránit dalšímu přenosu svých</p> |

information to third parties where they may be concerned that there are inadequate data protection arrangements after they have given written notice to Sponsor and/or CRO.

informací třetím stranám, u kterých mají obavy, že nemají dostatečná opatření na ochranu údajů poté, co poskytnou písemné vyrozumění Zadavateli a/nebo CRO.

18. INTELLECTUAL PROPERTY

18. DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ

- 1) The data, information and results of the Study generated in connection with the Study, including but not limited to the completed eCRFs and any reports prepared by the Institution, Principal Investigator and/or Research Staff during course of Study shall be the exclusive property of the Sponsor and shall be collected, handled, processed, stored and reported in accordance with the Protocol and Applicable Law
 - 2) The Parties agree that Sponsor shall own all right, title and interest to any inventions or discoveries (whether patentable or not) arising out of the conduct of the Study, the use of the Study Drug or Confidential Information (“Invention”).
 - 3) If Institution, Principal Investigator and/or Research Staff make any Invention, the Institution shall immediately disclose such information to the Sponsor in writing.
 - 4) The Institution and the Principal Investigator agree that all rights to Inventions shall be the property of Sponsor and hereby assigns, and will ensure that inventors will assign, all interest to any Invention to Sponsor, free of any obligation or consideration beyond that provided for in this Agreement.
 - 5) The Institution and Principal Investigator will provide reasonable assistance to Sponsor in filing and prosecuting any patent applications
- 1) Data, informace a výsledky Studie generované v souvislosti se Studií, mimo jiné, vyplněných eCRFs a jakýchkoli dalších výkazů, zpracovaných Zdravotnickým zařízením, Hlavním zkoušejícím a/nebo Výzkumným personálem v průběhu Studie, jsou výlučným vlastnictvím Zadavatele a budou sbírána, zpracována, uchovávána a hlášena podle Protokolu a příslušných právních předpisů.
 - 2) Strany se dohodly, že Zadavateli přísluší všechna práva, nároky a podíly na jakémkoli vynálezu nebo objevu (ať už mohou být předmětem patentové přihlášky či nikoli), plynoucích z provádění Studie používání Hodnoceného léčiva či Důvěrných informací („Vynález“).
 - 3) Učiní-li Zdravotnické zařízení, Hlavní zkoušející a/nebo Výzkumný personál jakýkoli Vynález, Zdravotnické zařízení je povinno o této skutečnosti Zadavatele neprodleně písemně informovat.
 - 4) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí s tím, že veškerá práva k Vynálezům jsou vlastnictvím Zadavatele a postupují tímto veškerý podíl na jakémkoli takovém Vynálezu Zadavateli a současně se zavazují, že totéž provedou autoři takového Vynálezu, a to bez jakýchkoli závazků a nároků na odměnu vyjma těch, které vyplývají z této Smlouvy.
 - 5) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející jsou povinni poskytnout Zadavateli přiměřenou součinnost při podávání a uplatňování případných patentových

relating to Inventions, at Sponsor's expense.

příhlášek ve vztahu k Vynálezům, a to na náklady Zadavatele.

19. PUBLICATION OF STUDY RESULTS

19. PUBLIKOVÁNÍ VÝSLEDKŮ STUDIE

- 1) The full or partial results of the Study shall not be presented or published or otherwise made public by the Institution or the Principal Investigator unless prior written Sponsor's permission is obtained.
 - 2) The parties agree that the Study is part of a multicentre study and it is the intent of the Parties that the first publication and/or presentation of the results of the Study will be made in conjunction with the presentation of a joint, multicentre publication of the complete multicentre study results.
 - 3) Being subject to Sponsor's written consent, Institution and the Principal Investigator will not submit for publication or presentation until publication of multicentre study results prior to any of following alternatives:
 - a) Sponsor's confirmation there will be no multicentre publication; or
 - b) eighteen (18) months after the completion of the data analysis for the entire multicentre Study.
 - 4) The Institution and the Principal Investigator will provide a copy of the publication or presentation 45 days before submission for publication or public disclosure for Sponsor's review.
 - 5) If the Sponsor notifies the Institution and the Principal Investigator that it wants to file any patent applications, the Institution and/or the Principal Investigator will defer the publication,
- 1) Výsledky Studie nebo jejich část nebudou Zdravotnickým zařízením či Hlavním zkoušejícím prezentovány ani publikovány či jinak zveřejňovány bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele.
 - 2) Smluvní strany souhlasí s tím, že Studie je součástí multicentrické studie a že záměrem Stran je, aby k prvnímu publikování a/nebo prezentování výsledků Studie došlo v rámci společného multicentrického uveřejnění výsledků multicentrické studie jako celku.
 - 3) Bez písemného souhlasu Zadavatele Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející neposkytnou výsledky Studie k publikování či zveřejnění, dokud nedojde k zveřejnění výsledků multicentrické studie jako celku nebo předtím, než nastane některá z následujících alternativ:
 - a) Zadavatel potvrdí, že nebude provedena žádná multicentrická publikace nebo
 - b) uplyne osmnáct (18) měsíců od ukončení analýz dat v rámci multicentrické studie jako celku.
 - 4) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející poskytnou Zadavateli ke schválení kopii publikace nebo prezentace, a to 45 dní před předložením takového materiálu k publikaci či uveřejnění.
 - 5) V případě, že Zadavatel vyrozumí Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího v tom smyslu, že hodlá podat patentové přihlášky, Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející odloží

	[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]

Strany se dohodly, že Zdravotnické zařízení uhradí Subjektu hodnocení částku ve výši 1.000,- Kč (slovy: jeden tisíc korun českých) jako náhradu za cestovné, promeškaný čas a nepříjemnosti spojené s účastí ve Studii, a to za každou návštěvu Subjektu hodnocení v rámci provádění Studie, které se Subjekt hodnocení účastní

[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]

14) [Redacted]



21. TERM AND TERMINATION OF THE AGREEMENT

- 1) This Agreement is effective as of the date first above written and shall continue in force until completion of the Clinical Study or until terminated early in accordance with this Article.
- 2) CRO may suspend the Study or terminate this Agreement without any reason upon thirty (30) days prior written notice to Institution and Principal Investigator.
- 3) CRO reserves the right to terminate this Agreement without notice period with termination being effective as of the day of receipt of termination notice by other Party, if Principal Investigator has failed to recruit or enrol a sufficient number of Study Subjects for in order to perform Study or due to reasons relating to welfare and safety of participating Study Subjects or Study results no longer support continuation of the Study.

4) Either Party may terminate this

21. DOBA TRVÁNÍ A ZÁNÍK SMLOUVY

- 1) Tato Smlouva nabývá účinnosti v den uvedený v záhlaví a její platnost trvá do ukončení Studie, anebo do okamžiku předčasného zániku Smlouvy podle ustanovení tohoto článku.
- 2) CRO je oprávněna pozastavit Studii nebo vypovědět tuto Smlouvu s třiceti denní výpovědní dobou, a to i bez udání důvodu, na základě písemné výpovědi doručené Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu.
- 3) CRO si vyhrazuje právo vypovědět tuto Smlouvu bez stanovení výpovědní doby s účinky zániku Smlouvy ke dni doručení výpovědi druhé Straně, pokud se Hlavnímu zkoušejícímu nepodaří provést nábor nebo zapojit do Studie dostatečný počet Subjektů hodnocení za účelem provedení Studie nebo z důvodů týkajících se ochrany zdraví či bezpečnosti účastníků se Subjektů hodnocení nebo v případě, když Studijní výsledky neospravedlňují další pokračování ve Studii.

4) Po předchozím písemném oznámení druhé

Agreement by written notice to the other Party, which will take effect as of the day of receipt of termination notice by other Party, if the authorisation, permit, consent or exception concerned, which are necessary for execution of Study, are revoked or suspended or expire without prolongation.

5) CRO may terminate this Agreement without notice period with termination being effective as of the day of receipt of termination notice by other Party, if Principal Investigator becomes unable to work for the Study and no replacement of him/her acceptable to Sponsor or CRO is available.

6) Upon receiving a termination notice, Institution and Principal Investigator will take all reasonable steps to cease the conduct of the Study, as instructed by CRO/Sponsor, as soon as reasonably possible to protect the welfare of the study subjects participating in the Study; and to the extent reasonably possible, cease incurring further expenses relating to the Study. Within thirty (30) days of termination of this Agreement or completion of the Study (whichever comes first), the Principal Investigator will submit a final report to Sponsor or Sponsor's designee. The rights and obligations of the parties which by intent or meaning have validity beyond such termination (including, but not limited to, rights with respect to monitoring/auditing, regulatory inspections, Inventions, confidentiality and publication, the compensation of damages to health incurred by the Study Subjects, financial compensation) shall survive termination of this Agreement.

7) Should Study be terminated prematurely or interrupted, Institution and Principal Investigator shall continue in informing, treating and monitoring of Subjects in the necessary medical scope and with

Straně může kterákoli Strana s okamžitou platností odstoupit od této Smlouvy s účinky odstoupení ke dni doručení písemného oznámení druhé Straně, pokud potřebné oprávnění, povolení, souhlas nebo výjimka nutné pro provádění Studie bylo zrušeno, jeho platnost byla přerušena nebo vyprší doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení.

5) CRO může vypovědět tuto Smlouvu bez stanovení výpovědní doby s účinky zániku Smlouvy ke dni doručení výpovědi druhé Straně, pokud Hlavní zkoušející není schopen Studii provádět a není k dispozici žádná náhrada za Hlavního zkoušejícího, která by byla pro Zadavatele nebo CRO přijatelná.

6) Neprodleně po doručení výpovědi této Smlouvy přijmou Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející veškerá odpovídající opatření k ukončení realizace Studie podle pokynů CRO/Zadavatele, jakmile to bude, s ohledem na ochranu zdraví a bezpečnosti Subjektů hodnocení podílejících se na Studii, z objektivních důvodů možné, a také v přiměřeném rozsahu omezí vznik dalších výdajů týkajících se Studie. Nejpozději do třiceti (30) dnů od zániku této Smlouvy nebo dokončení Studie (podle toho, která z těchto alternativ nastane dříve) předloží Hlavní zkoušející Zadavateli nebo jeho pověřenému zástupci závěrečnou zprávu. Práva a povinnosti smluvních stran, jejichž platnost není, ať už přímo či nepřímo, dotčena takovýmto zánikem Smlouvy (včetně mimo jiné práv týkajících se monitorování/auditů, kontroly regulačních orgánů, Vynálezů, důvěrnosti informací a publikování, náhrady za poškození Subjektu hodnocení, finančního vyrovnání), zůstávají zachována i po ukončení platnosti této Smlouvy.

7) Bude-li Studie předčasně ukončena nebo přerušena musí Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející, v rozsahu nutném z lékařského hlediska na základě racionálního lékařského úsudku a

respect to reasonable medical judgment and standard medical practice.

v souladu s běžnou lékařskou praxí. Subjekty hodnocení nadále informovat, léčit a sledovat.

- 8) CRO may terminate this Agreement with immediate effect if Institution or Principal Investigator breach any term or provision of applicable law, this Agreement and Protocol and material deviation from the Protocol, reporting obligations or audit clauses, breach of debarment and anti-bribery clauses; involvement in a competing clinical trial.
- 8) CRO může vypovědět tuto Smlouvu s okamžitou účinností, pokud Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející poruší jakékoliv ustanovení použitelného právního předpisu, ustanovení této Smlouvy či Protokolu, nebo v případě závažné odchylky od Protokolu, ohlašovacích povinností, ustanovení o auditu, porušení ustanovení o vyloučení nebo protikorupčních ustanovení, nebo v případě účasti na konkurenční klinické studii.
- 9) Institution and Principal Investigator shall have right to suspend its activities in respect of the Study if continued performance of said activities could reasonably be expected (as determined by the treating physician) to endanger the safety or well-being of subjects enrolled in the Study. Institution and Principal Investigator shall immediately inform CRO/Sponsor of such suspension, specifying the reasons for suspension. Thereupon, Sponsor, CRO and Institution and Principal Investigator shall as soon as possible meet (in person or by telephone) to discuss the same and agree on further steps, including termination of the Study and/or of the site agreement.
- 9) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou mít právo pozastavit činnosti týkající se Studie, pokud by při pokračování v těchto činnostech bylo odůvodněně možné očekávat (podle stanovení ošetřujícího lékaře) ohrožení bezpečnosti či pohody Subjektů zahrnutých do Studie. O tomto pozastavení musí Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející okamžitě informovat CRO/Zadavatele s uvedením důvodů, které k pozastavení vedly. Poté se, jakmile to bude možné, musí sejít Zadavatel, CRO, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející (osobně nebo telefonicky) a prodiskutovat tyto záležitosti a dohodnout se na dalších krocích, včetně ukončení Studie nebo výpovědi smlouvy s řešitelským centrem.
- 10) In case of termination, delay, suspension or wind-down of the Study or termination of the site agreement, all steps shall be taken that are reasonably required (as determined by the treating physician) to ensure subject safety and well-being. Institution and Principal Investigator may not delay, suspend, wind down or terminate its activities under the Study if doing so could reasonably be expected to endanger the safety or well-being of subjects enrolled in the Study.
- 10) V případě vypovězení, prodlení, pozastavení nebo ukončení Studie nebo vypovězení smlouvy s řešitelským centrem, musí být učiněny veškeré odůvodněně potřebné kroky (dle stanoviska ošetřujícího lékaře) k zajištění bezpečnosti a pohody Subjektů hodnocení. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející nemohou zpozdit, pozastavit, ukončit či vypovědět své činnosti ohledně Studie, pokud by šlo následně odůvodněně očekávat ohrožení bezpečnosti nebo pohody Subjektů zařazených do Studie.

- | | |
|---|---|
| <p>11) In case of early termination of the Study for any reason, Institution and Principal Investigator, CRO and Sponsor shall upon request of Sponsor agree on a wind-down plan.</p> | <p>11) V případě předčasného ukončení Studie z jakéhokoliv důvodu, Zdravotnické zařízení, Hlavní zkoušející, CRO a Zadavatel se na žádost Zadavatele dohodnou na ukončovacím plánu.</p> |
| <p>12) In case of termination, Institution and Principal Investigator will be compensated (except in the case of breach) for: (i) activities performed up to the date of termination; (ii) non-cancelable expenses already incurred, provided they are actually paid and properly documented; (iii) reasonable costs for agreed wind-down of the Study.</p> | <p>12) V případě ukončení budou Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu kompenzovány (vyjma případů porušení) (i) činnosti provedené do data ukončení, (ii) nestornovatelné výdaje, které již vznikly, za podmínky, že byly uhrazeny a řádně zdokumentovány, (iii) přiměřené výdaje za dohodnuté ukončení Studie.</p> |
| <p>13) Institution and/or Principal Investigator may suspend their activities for Force Majeure. Institution and/or Principal Investigator shall immediately inform CRO and/or Sponsor of the causes of for the suspension and the expected delay. If the delay is expected to be more than thirty (30) days CRO may terminate the Agreement.</p> | <p>13) Zdravotnické zřízení a/nebo Hlavní zkoušející mohou pozastavit své činnosti z důvodu vyšší moci. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející budou okamžitě informovat CRO a/nebo Zadavatele o důvodech pozastavení a o předpokládaném prodlení. Je-li očekávané prodlení delší než třicet (30) dnů, CRO může vypovědět tuto Smlouvu.</p> |

22. WARRANTIES OF THE PARTIES AND ASSIGNATION OF THE AGREEMENT

- 1) The relationship among the Parties is that of independent contractors. Institution and Principal Investigator shall not assign or subcontract any rights and obligations under this agreement without prior written consent of CRO. Institution and Principal Investigator hereby agree that CRO may assign this Agreement, in whole or in part.
- 2) Otherwise, this Agreement shall not be assignable by any Party, except as specifically provided herein. This Agreement shall be binding upon and shall inure to the benefit of the Parties hereto and their respective successors

22. ZÁRUKY STRAN A POSTOUPENÍ SMLOUVY

- 1) Vztah mezi Stranami je vztahem nezávislých smluvních partnerů. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející nesmějí postoupit nebo učinit předmětem subdodávky žádné ze svých práv a povinností dle této Smlouvy bez předchozího písemného souhlasu CRO. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející tímto výslovně souhlasí s tím, že CRO je oprávněna tuto Smlouvu jako celek nebo její části postoupit.
- 2) Za jiných okolností nemůže žádná ze Stran tuto Smlouvu postoupit vyjma konkrétních ustanovení obsažených v této Smlouvě. Tato Smlouva je závazná a účinná vůči všem Stranám této Smlouvy a jejich příslušným nástupcům a povoleným

and permissible assignees.

- 3) Sponsor has the right, at any time and at its sole discretion, the right to appoint a new CRO. Sponsor or CRO shall promptly inform Institution and Principal Investigator. Upon such appointment, Institution and Principal Investigator shall assign this Agreement to the new CRO. If necessary, Institution and Principal Investigator, Sponsor and the new CRO shall agree on a transfer plan.
- 4) Neither Party has the right to use the name of the other Party, except that CRO and Sponsor may reference the fact that Institution and/or Principal Investigator are involved in the Study in correspondence with (i) regulatory authorities; (ii) other Institution and/or Principal Investigator involved in the Study; and (iii) and (potential) partners and licensees for the Study Drug.

23. SPONSOR

Parties understand and agree that Sponsor is a third party beneficiary to this Agreement and in this capacity can enforce any terms as if it were a Party hereto.

24. NOTICES

Any notice hereunder:

- 1) must be given in writing to such an address as stated in the preamble or as has been notified by the Party in question to the other Party,
- 2) must be handed over to the respective Party or sent by registered letter with return receipt or by courier delivery service company,

postupníkům.

- 3) Zadavatel má právo kdykoliv, a dle svého uvážení, ustanovit nové CRO. Zadavatel a CRO budou urychleně informovat Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího. Po takovém ustanovení Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející postoupí tuto Smlouvu novému CRO. Pokud to bude potřebné, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející, Zadavatel a nové CRO se dohodnou na plánu převedení činností.
- 4) Žádná ze Stran nemá právo užít název/jméno druhé Strany s výjimkou práva CRO a Zadavatele odkazovat na skutečnost, že Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející jsou zapojeni do Studie při korespondenci s (i) regulačními orgány, (ii) jinými Zdravotnickými zařízeními a/nebo Hlavními zkoušejícími zapojenými do Studie, a (iii) (potenciálními) partnery a uživateli licencí pro Hodnocené léčivo.

23. ZADAVATEL

Strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že Zadavatel je beneficentem - třetí stranou z této Smlouvy a v tomto postavení je oprávněn prosazovat plnění ustanovení Smlouvy, jako by byl Stranou této Smlouvy.

24. OZNÁMENÍ

Jakékoli oznámení učiněno podle zde sjednaných podmínek:

- 1) musí být podáno písemně na adresu tak jak je uvedena v záhlaví této Smlouvy nebo na adresu, kterou příslušná Strana oznámila druhé Straně,
- 2) musí být předáno osobně příslušné Straně nebo zasláno doporučeně s dodejkou nebo kurýrní společností,

- 3) will be effectively served:
- a) on the day of receipt where any hand delivered letter or letter delivered by mail or courier is received before or during normal working hours on a working day,
 - b) on the following working day where any hand delivered letter or letter delivered by mail or courier is received either on a working day after normal working hours or on a day of the public holiday;
- 4) may be given also electronically. In order to be accepted by addressee as a notice pursuant to this Article and considered trustworthy, the e-mail must be sent as follows:
- a) when sent by CRO, the e-mail address must include following second-level domain and top-level domain: @pharm-olam.com
 - b) when sent by Institution, the e-mail address must include following second-level domain and top-level domain: @fnbrno.cz
 - c) when sent by Principal Investigator, the e-mail address must include following second-level domain and top-level domain: @fnbrno.cz
- 5) The Parties hereby declare that they acknowledge following risks when using un-coded e-mails as a use of communication:
- a) danger of spreading malicious software
 - b) no guarantee of confidentiality
 - c) no guarantee of authenticity
 - d) interception of e-mails by third parties (worldwide)
- 3) bude vyřízeno:
- a) v den přijetí, je-li osobně doručený dopis nebo dopis zaslán doporučeně přijat během obvyklé pracovní doby v pracovní den,
 - b) v den následující po přijetí, je-li osobně doručený dopis nebo dopis zaslán doporučeně přijat v pracovní den po obvyklé pracovní době nebo v den pracovního klidu;
- 4) může být učiněno také elektronicky. Aby byl e-mail přijat adresátem jako oznámení podle tohoto článku a aby byl pokládán za důvěryhodný, musí být odeslán následovně:
- a) je-li e-mail zaslán CRO, e-mailová adresa musí obsahovat následující doménu druhého řádu a doménu nejvyššího řádu: @pharm-olam.com
 - b) je-li e-mail zaslán Zdravotnickým zařízením, e-mailová adresa musí obsahovat následující doménu druhého řádu a doménu nejvyššího řádu: @fnbrno.cz
 - c) je-li e-mail zaslán Hlavním zkoušejícím, e-mailová adresa musí obsahovat následující doménu druhého řádu a doménu nejvyššího řádu: @fnbrno.cz
- 5) Strany tímto prohlašují, že berou na vědomí následující rizika použití nekódovaných e-mailů jako prostředku komunikace:
- a) riziko šíření škodlivého softwaru
 - b) žádná záruka zachování důvěrnosti
 - c) žádná záruka pravosti
 - d) zadržení e-mailů třetími stranami (celosvětově)

- | | |
|--|--|
| e) forgery of the address of the sender of e-mails | e) padělání adresy odesílatele e-mailu |
| f) manipulation of the contents of e-mails by third parties without having the possibility to ascertain if respectively that it has happened | f) manipulace s obsahem e-mailu třetími stranami, aniž by existovala možnost zjistit takovou situaci |
| g) making copies of e-mails without detecting if, or that it has happened | g) vytváření kopií e-mailů, aniž by bylo možno zjistit, že k takové situaci došlo |
| h) the absence, or poor standard of professional secrecy on the part of providers when routing the e-mails through different countries | h) absence, nebo nízký standard profesního tajemství na straně providerů při routování e-mailů přes různé země |
| i) the possibility of intrusion by unauthorized third parties (“hackers”) into the computer of sender or the recipient | i) možnost neoprávněného vniknutí neoprávněnými třetími stranami („hackery“) do počítače odesílatele či příjemce |
| j) spreading of a message worldwide via intrusion by hackers | j) rozšíření zprávy celosvětově po vniknutí hackerů |
| k) no guarantee and no possibility to examine that e-mail was received | k) žádná záruka ani žádná možnost zjistit, že byl e-mail přijat |
- 6) The Parties hereby declare that they will not claim each other liable if any of aforementioned situations will occur, unless it would be caused by intentional wrongdoing and/or negligence of any Party.
- 6) Strany prohlašují, že se nebudou činit odpovědnými v případě, že nastane jakákoli výše zmíněná situace, nebude-li taková situace způsobena úmyslným či nedbalostním jednáním kterékoli Strany.
- 7) Any Confidential Information according to this Agreement may be transferred via e-mail.
- 7) Jakákoli Důvěrná informace podle této Smlouvy může být přenášena e-mailem.

25. GOVERNING LANGUAGE

This Agreement has been drawn up in English and Czech language versions. Should there be any discrepancy; the Czech language version shall prevail.

25. ŘÍDÍCÍ JAZYK

Tato Smlouva je vyhotovena v anglickém a českém jazykovém znění. V případě jakéhokoli rozporu má přednost české jazykové znění.

26. APPLICABLE LAW AND JURISDICTION

This Agreement and the Recitals and Appendices hereto shall be governed by and construed in accordance with the laws of Czech Republic and each Party hereby irrevocably submits to the jurisdiction of the

26. POUŽITELNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PRAVOMOC

Tato Smlouva, její úvodní ustanovení a její přílohy se řídí a je vykládána podle českého práva, v této souvislosti se zároveň každá Strana neodvolatelně podvoluje pravomoci českých soudů.

Czech courts in connection herewith.

27. HEADINGS

Headings contained herein are for convenience of reference only and are not intended to define, limit or describe the scope or intent of any provisions of this Agreement.

27. NADPISY

Nadpisy obsažené v této smlouvě slouží pouze pro lepší orientaci v textu a nepředstavují definici, omezení či popis rozsahu či záměru jakéhokoli ustanovení této Smlouvy.

28. SEVERABILITY

The invalidity, illegality or unenforceability of one or more of the provisions of this Agreement in any jurisdiction shall not affect the validity, legality or enforceability of the remainder of this Agreement in such provision in any other jurisdiction. The Parties hereby agree to supersede such an invalid, illegal or unenforceable provision by a new valid, legal and enforceable provision that most closely matches the intent and the purpose and meaning of the original provision.

28. SALVÁTORSKÁ KLAUZULE

Neplatnost, protiprávnost či nevymahatelnost jednoho či více ustanovení této Smlouvy v jakékoli jurisdikci nemá vliv na platnost, soulad s právem či vymahatelnost ostatních ustanovení této Smlouvy v jakékoli jiné jurisdikci. Strany se zavazují takovéto neplatné, protiprávní či neúčinné ustanovení nahradit novým platným a účinným ustanovením v souladu s právem, které bude co neblíže odpovídat účelu a smyslu původního ustanovení.

29. APPROVAL OF ENTERING INTO AGREEMENT

CRO and Institution hereby declare that entering into this Agreement and performing duties under this Agreement have been duly approved by the relevant company bodies of the parties listed above in a compliance with legislation, by-laws and other internal regulations of such parties; and no other approval or consent shall be required.

29. SCHVÁLENÍ UZAVŘENÍ SMLOUVY

CRO a Zdravotnické zařízení prohlašují, že uzavření této Smlouvy a plnění všech povinností z ní vyplývajících bylo náležitě schváleno příslušnými orgány uvedených smluvních stran v souladu s právními předpisy, stanovami a ostatními vnitřními předpisy těchto smluvních stran, a nevyžaduje, ani nebude vyžadovat další souhlas či schválení.

30. FURTHER ASSURANCES

1) Parties agrees to respect the legitimate interests of the other Party, shall conduct in accordance with the purpose of this Agreement and shall not counteract such purpose and they shall perform all legal and other actions that may prove necessary to reach the purpose of this

30. ZÁVAZEK SOUČINNOSTI

1) Strany se zavazují, že budou respektovat oprávněné zájmy druhé Strany, budou jednat v souladu s účelem této Smlouvy a nebudou jej mařit, přičemž uskuteční veškeré právní a jiné úkony, které se ukáží být nezbytné pro dosažení účelu této Smlouvy.

Agreement.

- | | |
|---|--|
| 2) Parties hereby declare that they will make every effort to settle all potential disputes arising from this Agreement. This shall not limit any rights of Parties hereunder to seek relief through the courts. | 2) Strany prohlašují, že vynaloží veškeré úsilí, aby vyřešili případné spory vzniklé z této Smlouvy. Toto neomezuje jakékoli právo Stran této Smlouvy řešit spor soudní cestou. |
| 3) Should it be impossible to ascertain the meaning of any provision hereof due to its incomprehensibility or vagueness, the Parties pledge to make every effort to perform subsequent clarification of such provision. | 3) Nebude-li možné ani výkladem zjistit pro neurčitost nebo nesrozumitelnost obsah jakéhokoliv ustanovení této Smlouvy, zavazují se Strany vynaložit maximální úsilí k dodatečnému vyjasnění obsahu takového ustanovení. |

31. SURVIVAL

The provisions of Articles 11 and 16 shall survive the termination of this Agreement.

31. PŘETRVÁNÍ PLATNOSTI

Ustanovení článků 11 a 16 zůstávají v platnosti i po ukončení této Smlouvy.

32. LEGAL REGIM

Legal relationship between Parties arisen from this Agreement is regulated in particular by Act No. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended.

32. PRÁVNÍ REŽIM

Právní vztah stran této Smlouvy se řídí, zejména zákonem č. 89/2012, Občanským zákoníkem, ve znění pozdějších předpisů.

33. COUNTERPARTS

This Agreement shall be executed in three (3) counterparts each of which shall be deemed an original but all of which together shall constitute one and the same instrument. Each Party will receive one copy of the Agreement.

33. STEJNOPISY

Tato Smlouva je podepsána ve třech (3) stejnopisech, z nichž každý je pokládán za originál, ale které tvoří jeden a týž dokument. Každá Strana obdrží po jednom stejnopisu Smlouvy.

34. GENERAL PROVISIONS

- 1) Words in this Agreement importing the singular shall include the plural and vice versa and words importing any gender shall include all other genders.
- 2) Recitals hereto shall form part hereof and shall have the same effect as provisions of Articles of this

34. VŠEOBECNÁ USTANOVENÍ

- 1) V této Smlouvě slova mající jednotné číslo zahrnují i množné a naopak a slova mající jakýkoli rod zahrnují i všechny jiné rody.
- 2) Úvodní ustanovení této Smlouvy tvoří část této Smlouvy a mají takovou účinnost, jako ustanovení článků této Smlouvy.

Agreement.

- 3) This Agreement sets forth the entire agreement between the Parties hereto with respect to the subject matter hereof, and may not be altered, amended or modified in any manner except by the document in writing, entitled as Amendment and provided with serial number duly executed by the Parties hereto except as otherwise provided.
- 3) Tato Smlouva zakládá úplnou dohodu mezi Stranami této Smlouvy s ohledem na její předmět a nemůže být měněna či doplňována jinak než písemně, dokumentem označeným jako Dodatek, opatřeným pořadovým číslem a podepsaným všemi Stranami, není-li stanoveno jinak.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Agreement to be executed as of the day and year subscribed to signatures, but effective as of the day and year first above written

NA DŮKAZ ČEHOŽ Strany tuto Smlouvu podepisují dne, měsíce a roku připsaných k podpisům s účinností od dne, měsíce a roku uvedeného v záhlaví

FOR AND ON BEHALF OF INSTITUTION:
ZA A JMÉNEM ZDRAVOTNICKÉHO
ZAŘÍZENÍ

FOR AND ON BEHALF OF CRO:
ZA A JMÉNEM CRO:

MUDr. Roman Kraus, MBA.
Director/Ředitel
[DATE/DATUM]
HEREUNTO DULY ATHORIZED
K PODEPSÁNÍ SMLOUVY ŘÁDNĚ
OPRÁVNĚN

Martina Hanouskova
Clinical Operations Manager
[DATE / DATUM]
HEREUNTO DULY ATHORIZED
K PODEPSÁNÍ SMLOUVY ŘÁDNĚ
OPRÁVNĚN

PRINCIPAL INVESTIGATOR:
HLAVNÍ ZKOUŠEJÍCÍ:

[DATE/DATUM]

Appendices:

- No. 1 – Protocol
- No. 2. – Consent by the SUKL
- No. 3 – Consent by the MEK and LEK
- No. 4 – Investigator Brochure
- No. 5 - Informed Consent form
- No. 6 – Insurance contract
- No. 7 – Power of attorney

Přílohy:

- č. 1 - Protokol
- č. 2 - Souhlas SÚKL
- č. 3 - Souhlas MEK a Souhlas LEK
- č. 4 – Informace pro zkoušejícího
- č. 5 - Informovaný souhlas pro pacienta
- č. 6 - Pojistná smlouva
- č. 7 - Plná moc