

CLINICAL STUDY AGREEMENT

SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

This Clinical Study Agreement (the "**Agreement**") is made and entered into as of the 28th day of DEC, 2012 (the "**Effective Date**"), by and between:

Fakultní nemocnice Brno (University Hospital Brno)

Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic, IN: 65269705, TIN: CZ65269705, represented by Roman Kraus, MD, MBA, director, state-funded organization established by the decision of the Ministry of Health, without duty of registration in the commercial register, registered in the trade register kept by the municipal trade Office in Brno (the "**Institution**")

and

Ivo Burget, MD

Domicil: [REDACTED]
[REDACTED], Born on: [REDACTED] (the "**Investigator**")

and

PSI CRO Czech Republic s. r. o.

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

PREAMBLE:

WHEREAS Asahi Kasei Pharma America Corporation with a place of business located at 200 5th Avenue Waltham, Massachusetts, USA 02451 (the "**Sponsor**") is conducting a clinical

Tato Smlouva o klinickém hodnocení (dále jen "**Smlouva**") se sepisuje a uzavírá 28. 12. 2012 (dále jen "**Datum účinnosti**") mezi:

Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, IČ: 65269705, DIČ: CZ65269705, zastoupena MUDr. Romanem Krausem, MBA, ředitelem, státní příspěvková organizace zřízená rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví, bez povinnosti zápisu do obchodního rejstříku, zapsána do živnostenského rejstříku vedeného Živnostenským úřadem města Brna (dále jen "**Zdravotnické zařízení**")

a

MUDr. Ivo Burget

Bydliště: [REDACTED]
[REDACTED], Datum narození: [REDACTED] (dále jen "**Hlavní zkoušející**")

a

PSI CRO Czech Republic s. r. o.

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

PREAMBULE:

VZHLEDEM K TOMU, že společnost Asahi Kasei Pharma America Corporation se sídlem na adrese 200 5th Avenue Waltham, Massachusetts, USA 2451 (dále jen "**Zadavatel**") provádí

study (the “**Study**”) of the product ART-123 (the “**Study Drug**”);

WHEREAS the Study shall be conducted in full compliance with the Sponsor's protocol 3-001 “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of ART-123 in Subjects with Severe Sepsis and Coagulopathy” and any amendments thereto (the “**Protocol**”);

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

WHEREAS PSI desires to engage the Institution and the Investigator to conduct the Study, and the Institution and the Investigator wish to conduct the Study;

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

1. SERVICES AND OBLIGATIONS

1.1 Conduct of Study/Protocol

(a) The Institution and the Investigator hereby agree to conduct the Study in accordance with this Agreement and the Protocol. In the event of a conflict, the Agreement shall govern as to budget and administrative issues; the Protocol shall govern as to the scientific and operational aspects of the Study.

(b) The Study shall be conducted at Department of Infectious Diseases, University Hospital Brno, Jihlavska 20, 625 00, Brno, Czech Republic. The Institution shall assist the Investigator in ensuring that all individuals and entities who perform any portion of the Study under his/her supervision (the “**Study Personnel**”) conduct the Study in accordance with the Protocol and the terms and conditions of this Agreement

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

Clinical Trial Agreement/Smlouva o Klinickém hodnocení

klinickou studii (dále jen „**Studie**“) přípravku známého jako ART-123 (dále jen „**Studijní lék**”);

VZHLEDEM K TOMU, že Studie bude provedena v souladu s Protokolem Zadavatele klinické studie 3-001 pod názvem „Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná Studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku ART-123 u subjektů s těžkou sepsí a poruchou srážlivosti krve a všemi jeho dodatky (dále jen „**Protokol**”);

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

VZHLEDEM K TOMU, že PSI si přeje na provádění Studie angažovat Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího, a Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející si přejí provádět Studii;

NYNÍ se **PROTO** při zvážení vzájemných ujednání a závazků uvedených v této Smlouvě, strany dohody následovně:

1. SLUŽBY A POVINNOSTI

1.1 Provádění Studie/Protokol

(a) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se tímto dohodli, že provedou klinickou studii v souladu s touto Smlouvou a Protokolem. V případě rozporu se otázky rozpočtu Studie a administrativní otázky budou řídit touto Smlouvou a Protokol bude určující ve vědeckých a provozních aspektech Studie.

(b) Studie bude provedena na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno, Jihlavska 20, 625 00 Brno, Česká republika. Zdravotnické zařízení pomůže Hlavnímu zkoušejícímu zajistit, aby všechny fyzické i právnické osoby podílející se na provádění Studie pod jeho dohledem (dále jen „**Studijní personál**“) prováděly Studii v souladu s Protokolem a podmínkami stanovenými touto Smlouvou.

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

2/26

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

(d) The Study shall commence as soon as possible following receipt of written approval by the RA/EC.

(e) Safe and secure storage must be provided for Study Drug. The Institution and Investigator shall returning all unused quantities of the Study Drug, and all unused, partially used and empty bottles or other packaging that contained the Study Drug dispensed to the Study Subjects and were later returned by them to the Institution according to instructions provided by PSI. Study Drug storage and accounting records shall be subject to audit and monitoring provisions of Section 7.2.

1.2 Regulatory Compliance of Study

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

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

(d) S prováděním Studie se začne ihned po obdržení písemného schválení RO/EK.

(e) Studijní lék musí být skladován na bezpečném místě. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející vrátí všechny nepoužité Studijní léky, a všechny nepoužité, částečně použité a prázdné lahve a další obaly, které obsahovaly Studijní lék podávaný Subjektům Studie a který tyto později vrátil Zdravotnickému zařízení v souladu s pokyny PSI. Skladování Studijního léku a účetní záznamy musejí být v souladu s ustanoveními o auditu a sledování uvedenými v článku 7.2.

1.2 Vyhovění Studie regulačním požadavkům

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí, že provedou a zajistí, aby Studijní personál provedl Studii ve striktní shodě se: (i) všemi zákony a předpisy platnými pro provádění klinického hodnocení včetně zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení (ii) všemi obecně přijímanými standardy správné klinické praxe včetně (mimo jiné) aktuálně Platných postupů Správné klinické praxe z Mezinárodní konference pro harmonizaci a směrnice EU pro klinická hodnocení 2001/20/EC, (iii) příslušnými předpisy amerického Úřadu pro kontrolu potravin

Clinical Trial Directive 2001/20/EC, (iii) the relevant regulations of the U.S. Food and Drug Administration and (iv) the laws related to data protection and data privacy, including without limitation Data Protection Directive 95/46/EC and Act No. 101/2000 Coll., on Data Protection, (v) any other applicable law and regulations (collectively, the “**Applicable Regulatory Requirements**”). The Institution and the Investigator shall also ensure that all Study Personnel are trained in good clinical practice and all aspects of the Protocol.

1.3 Study Subjects

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

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

1.4 Clinical Supplies

(a) PSI agrees to provide the investigational medicinal product, including the Study Drug, (collectively the “**Investigational Medicinal Product**”) at no cost to the Institution or the Investigator in amounts sufficient for the conduct of the Study, as well as certain equipment and materials to be determined by PSI at its sole discretion (the “**Study Supplies**”). Immediately upon receipt of the Investigational Medicinal Product and Study Supplies (collectively, the “**Clinical Supplies**”), the Institution shall provide

a léčiv, (iv) zákony týkajícími se ochrany údajů a soukromí údajů včetně Směrnice o ochraně dat 95/46/EK a zákona č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, (v) všemi dalšími Platnými zákony a předpisy (souhrnně „**Platné regulační požadavky**“). Hlavní zkoušející rovněž zajistí, aby byli všichni členové Studijního personálu vyškoleni ve správné klinické praxi a ve všech aspektech Protokolu.

1.3 Subjekty Studie

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

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

1.4 Klinický materiál

(a) PSI souhlasí, že poskytne Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu zkoušejícímu zdarma Hodnocený léčivý přípravek včetně Studijního léku (dále jen „**Hodnocený léčivý přípravek**“) v množství dostatečném pro provedení Studie, stejně jako určité vybavení a materiál, jež určí PSI dle svého výhradního uvážení („**Studijní materiál**“). Zdravotnické zařízení neprodleně potvrdí PSI příjem Hodnoceného léčivého přípravku a Studijního materiálu (dále jen souhrnně „**Klinický materiál**“), jakmile je obdrží.

PSI with an acknowledgement of receipt. Unless stated otherwise in writing by PSI, (i) all Investigational Medicinal Product, until administered or dispensed to the Study Subject during the course of the Study, and (ii) all Study Supplies are and will remain the sole property of PSI or the Sponsor (as the case may be).

(b) The Institution and the Investigator shall maintain control of the Investigational Medicinal Product in accordance with Applicable Regulatory Requirements, and in the manner outlined in the Protocol and any additional documents provided by PSI or the Sponsor related to the storage and distribution of the Investigational Medicinal Product. The Institution and the Investigator shall ensure that the Clinical Supplies are solely used for the purpose of conducting the Study in accordance with the Protocol and for no other purpose, and the Institution and the Investigator shall ensure that the Clinical Supplies are not transferred to any third parties. The Institution and the Investigator shall be responsible to PSI and the Sponsor for the Clinical Supplies entrusted to them and shall notify PSI immediately in writing, if any Clinical Supplies are lost, damaged or destroyed.

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

(d) In the event PSI provides, either directly or through Sponsor, computer hardware, EKG machines or software systems for Institution and Investigator to use to collect, enter and report Study data to PSI electronically, Institution agrees that;

- (i) Investigator will make themselves available for training in using the systems;
- (ii) The systems will only be used for the Study and only as described in written directions provided by Sponsor and/or

Pokud PSI písemně nestanoví jinak, (i) veškerý Hodnocený léčivý přípravek, dokud nebude v průběhu Studie podán nebo vydán Subjektu studie a (ii) veškerý Studijní materiál je a zůstane výhradním majetkem PSI nebo (případně) Zadavatele.

(b) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou zodpovídat za to, aby byl Hodnocený léčivý přípravek skladován a distribuován v souladu s Platnými regulačními požadavky a způsobem specifikovaným v Protokolu a dalších dokumentech poskytnutých PSI nebo Zadavatelem. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející zajistí, aby byl Klinický materiál používán pouze za účelem provádění Studie souladu s Protokolem a pro žádné jiné účely, a dále Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející zajistí, aby Klinický materiál nebyl předán žádné třetí straně. Za jim svěřený Klinický materiál zodpovídá Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející PSI a Zadavateli studie a v případě ztráty, poškození nebo zničení Klinického materiálu neprodleně písemně uvědomí PSI.

(c) Při dokončení nebo ukončení Studie nebo na žádost PSI, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející (i) vrátí veškerý nepoužitý Studijní materiál na adresu určenou PSI a (ii) doručí veškerý Hodnocený léčivý přípravek na adresu určenou PSI.

(d) Pokud PSI buď přímo nebo prostřednictvím Zadavatele poskytne Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu počítačový hardware, přístroje na měření EKG nebo softwarové systémy k elektronickému sběru Studijních údajů, jejich zadávání a hlášení PSI, zavazuje se Zdravotnické zařízení, že:

- (i) Hlavní zkoušející se zúčastní školení o používání systémů;
- (ii) Systémy budou používány pouze pro účely Studie a pouze v souladu s písemnými pokyny vydanými Zadavatelem a/nebo PSI;

- PSI;
- (iii) The systems will be kept in a safe and secure location, and will be used only by those designated by Investigator as responsible for entering Study data;
 - (iv) Institution will be responsible for any theft, damage or loss to the systems other than normal wear and tear;
 - (v) Institution will be responsible for arranging and paying for any required internet connection as necessary to use the systems;
 - (vi) At the completion of the Study or at Sponsor's and/or PSI's request, Institution will return to Sponsor and/or PSI's vendor any devices, Equipment, and other related materials.

1.5 Informed Consent

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

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

(iii) Systémy budou přechovávány na bezpečném místě a budou je používat pouze osoby, které určí Hlavní zkoušející jako osoby odpovědné za zadávání Studijních údajů;

(iv) Zdravotnické zařízení nese odpovědnost za jakékoli odcizení, poškození či ztrátu systémů, vyjma běžného opotřebení;

(v) Zdravotnické zařízení nese odpovědnost za zajištění a úhradu jakéhokoliv potřebného internetového připojení, které je nutné k využívání systémů;

(vi) Při dokončení Studie nebo na žádost Zadavatele a/nebo PSI vrátí Zdravotnické zařízení Zadavateli a/nebo dodavateli PSI veškeré zařízení, vybavení a další příslušné materiály.

1.5 Informovaný souhlas

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

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

1.6 Case Report Forms and Study Data

(a) PSI shall supply the forms to be used and completed by the Investigator to document a Study Subject's participation in the Study (the "Electronic **Case Report Forms**"). The Investigator shall record all data generated as a result of conducting the Study (the "**Study Data**") in a timely, accurate and complete manner in the form described in the Protocol and shall ensure that the Electronic Case Report Forms for each Study Subject are duly signed and dated. The Study requires completion of electronic Case Report Forms, and as such, the Institution and the Investigator shall ensure that they have implemented and maintains appropriate computer security sufficient to protect the confidentiality, integrity and availability of such Data in accordance with the Applicable Regulatory Requirements.

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

1.7 Adverse Events

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

1.8 Suspension of Study

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

1.6 Záznamy subjektu hodnocení a Studijní údaje

(a) PSI dodá formuláře, které Hlavní zkoušející použije a vyplní pro zdokumentování účasti Subjektů studie ve Studii (dále jen „Elektronické **záznamy subjektu hodnocení**“). Hlavní zkoušející bude zaznamenávat veškeré údaje získané v průběhu provádění Studie (dále jen „**Studijní údaje**“) včas, přesně a úplně do formuláře tak, jak je popsáno v Protokolu studie a zajistí, aby veškeré Elektronické záznamy subjektu hodnocení byly náležitě podepsány a datovány. V rámci Studie se vyžaduje vyplňování elektronických Záznamů subjektů hodnocení a Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející pro ně zajistí přiměřené zabezpečení počítače postačující k ochraně důvěrnosti, neporušenosti a dostupnosti těchto údajů v souladu s Platnými regulačními požadavky.

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

1.7 Nežádoucí příhody

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

1.8 Přerušování Studie

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

2. COMPENSATION

(a) The compensation for the conduct of the Study is defined in the **Fee and Payment Schedule** enclosed as **Appendix A**. This amount included in the Fee and Payment Schedule represents the entire compensation under this Agreement and it includes without limitation, all work and care specified in the Protocol, the use of the facilities and equipment, staff costs, administrative costs, overhead, third party costs, taxes, travel and other expenses etc. The Fee and Payment Schedule may be modified solely through prior written consent by the parties.

(b) PSI shall not make any payments for any Study Subject who has been enrolled into the Study in violation of the Protocol, whose Informed Consent Forms have not been properly executed. The following criteria are necessary for PSI to make payments:

2.2.1 Study Personnel will complete eCRFs within seven calendar (7) days of patient's visit for all patients enrolled in the Study.

2.2.2 All data Queries issued within the eDC system requiring input from Study Personnel to resolve ("Queries") must be completed within seven (7) days or, if during final data cleaning, one (1) day, or such other time set by PSI and/or Sponsor.

2.2.2 PSI will pay Institution on a per visit basis in accordance with the budget attached as Appendix A.

2.2.3 Patients that do meet the eligibility criteria as set forth within the protocol are screen failures ("**Screen Failures**"). PSI will pay Institution up to a maximum of five (5) Screen Failures who have met at a minimum Inclusion Criteria 1 through 3 and no Exclusion Criteria are met. PSI will assess the quality of the first five Screen Failures and based on this information approve payment for additional Screen Failures.

2. KOMPENZACE

(a) Kompenzace za provedení Studie je stanovena v **Rozpisu plateb** přiloženém k této Smlouvě jako **Příloha A**. Tato částka uvedená v Rozpisu plateb představuje celkovou kompenzaci vyplacenou na základě této Smlouvy a zahrnuje veškeré úkony a péči uvedenou v Protokolu, použití zařízení a vybavení, náklady na personál, administrativní náklady, režii, náklady spojené s třetími stranami, daně, cestovní a jiné výdaje, atd. Rozpis plateb lze měnit výhradně na základě předchozího písemného souhlasu smluvních stran.

(b) PSI neprovede žádnou platbu za žádný Subjekt studie, který byl zařazen do Studie porušením Protokolu, jehož Informované souhlasy nebudou řádně podepsány. K provedení plateb ze strany PSI je třeba splnit následující kritéria:

2.2.1 Studijní personál vyplní elektronické Záznamy subjektu hodnocení všem pacientům zařazeným do Studie do sedmi (7) dní od návštěvy pacienta.

2.2.2 Veškeré Dotazy týkající se údajů vznesené v rámci systému eDC vyžadující řešení ze strany Studijního personálu (dále jen „**Dotazy**“) musejí být vyřešeny do sedmi (7) dní nebo, pokud jsou vzneseny při konečném čištění údajů, pak během jednoho (1) dne, nebo v době, kterou stanoví PSI a/nebo Zadavatel.

2.2.2 PSI bude provádět úhrady Zdravotnickému zařízení na základě jednotlivých návštěv v souladu s rozpočtem, který tvoří Přílohu A.

2.2.3 Pacienti, kteří splní kvalifikační kritéria uvedená v Protokolu, představují neúspěšný screening (dále jen „**Neúspěšný screening**“). PSI uhradí Zdravotnickému zařízení maximálně pět (5) případů Neúspěšného screeningu, u kterých došlo minimálně ke splnění Kritérií

2.2.4 PSI will not pay Institution for any visit with lack of proper records or incomplete, uncorrected or unverifiable eCRFs.

2.2.5 Payments by PSI to Institution will be on a biannually basis based upon completed patients' visits as detailed in the enrollment logs. Ten percent (10%) of each payment will be held back until the end of the Study to ensure final query resolution. Institution may submit to PSI requests for reimbursement for reasonable expenses (including receipts) related to the conduct of the Study. Payments will be made at the address printed on the signature page or at such address as Institution may specify in writing to PSI.

1 – 3 pro zařazení do Studie a žádných Kritérií pro vyřazení ze Studie. PSI provede vyhodnocení kvality prvních pěti Neúspěšných screeningů a na základě těchto informací schválí úhradu dalších Neúspěšných screeningů.

2.2.4 PSI neuhradí Zdravotnickému zařízení žádnou návštěvu, u které budou chybět řádné záznamy či u které budou neúplné, nesprávné nebo neověřitelné elektronické Záznamy subjektu hodnocení.

2.2.5 PSI bude platby Zdravotnickému zařízení provádět pololetně na základě uskutečněných návštěv pacientů v souladu se záznamy o zařazení. Deset procent (10 %) z každé platby bude strženo, dokud nedojde na konci Studie ke konečnému vyřešení dotazů. Zdravotnické zařízení může na PSI požadovat náhradu přiměřených výdajů (včetně příjmových dokladů) vynaložených v souvislosti s prováděním Studie. Platby budou poukazovány na adresu uvedenou na straně s podpisy nebo na adresu, kterou písemně sdělí Zdravotnické zařízení PSI.

3. CONFIDENTIALITY

(a) “**Confidential Information**” means all confidential or proprietary information or data, of whatever kind and however memorialized, whether recorded in written, graphic, oral, electronic or other form, that are: (a) disclosed by or on behalf of PSI and/or the Sponsor to the Institution, the Investigator and/or the Study Personnel in connection with this Agreement or (b) invented, developed or generated by the Institution, the Investigator and/or the Study Personnel as a result of performing the Study under this Agreement. The Confidential Information shall include, without limitation, the Study, the Study Drug, the Protocol, the Investigator's Brochure, the Study Data, information regarding the Sponsor, PSI and their affiliates. All Confidential Information shall

3. DŮVĚRNOST

(a) Za „**Důvěrné informace**“ se považují veškeré informace nebo údaje, ať už zaznamenané v písemné, grafické, ústní, elektronické nebo jiné podobě, které jsou: (a) zpřístupněny PSI a (nebo) Zadavatelem či jejich jménem Zdravotnickému zařízení, Hlavnímu zkoušejícímu a (nebo) Studijnímu personálu v souvislosti s touto Smlouvou, nebo (b) vynalezeny, vyvinuty nebo vytvořeny Zdravotnickým zařízením, Hlavním zkoušejícím a (nebo) Studijním personálem v důsledku provádění Studie dle této Smlouvy. Důvěrné informace zahrnují Studii, Studijní lék, Protokol, Soubor informací pro zkoušejícího, Studijní údaje, informace týkající se Zadavatele studie, PSI a jejich poboček. Veškeré Důvěrné informace jsou ve výhradním vlastnictví PSI, popřípadě Zadavatele.

belong solely and exclusively to PSI or the Sponsor, as the case may be.

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

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

(d) The foregoing obligations of confidentiality shall not apply to the disclosure of Confidential Information in compliance with Applicable Regulatory Requirements or order of a court of competent jurisdiction. In the event the

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

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

(d) Uvedená povinnost zachovávat důvěrnost se nevztahuje na předání Důvěrných informací v souladu s Platnými regulačními požadavky nebo soudním příkazem příslušného soudu. V případě, že bude Zdravotnické zařízení, Hlavní

Institution, the Investigator or any Study Personnel are compelled by an order of a court of competent jurisdiction or based on the Applicable Regulatory Requirements, to disclose Confidential Information or any part thereof, the Institution and/or the Investigator shall without delay notify the Sponsor and PSI to this effect in writing and the Institution and the Investigator shall use all commercially reasonable efforts to assist PSI or the Sponsor in obtaining a protective order or other remedy protecting the confidentiality of such information required to be disclosed.

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

4. INTELLECTUAL PROPERTY

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

(b) The Institution and the Investigator agree to assign and hereby assign all of their rights, title, and interest in and to all Intellectual Property to the Sponsor, with no further payment or other obligation to the Institution and/or the Investigator. Upon the Sponsor's request, the

zkoušející nebo kterýkoli člen Studijního personálu nucen soudním příkazem nebo na základě Platných regulačních požadavků předat Důvěrné informace nebo jejich část, jsou Zdravotnické zařízení a (nebo) Hlavní zkoušející povinni neprodleně písemně informovat Zadavatele a PSI a použít všech komerčně dostupných prostředků, aby pomohli PSI a Zadavateli získat ochranný soudní příkaz nebo jiné opatření k ochraně důvěrnosti těchto informací, jejichž předání je požadováno.

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

4. DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ

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

(b) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí s postoupením a tímto postupují všechna svá práva na a zájem o Duševní vlastnictví Zadavateli bez nároku na jakékoli další finanční plnění ze strany Zadavatele. Na základě žádosti Zadavatele podepíše

Institution and the Investigator shall execute such documents and take such other actions as the Sponsor deems necessary for the Sponsor to obtain such ownership and to apply for, secure, and maintain patent or other proprietary protection of such Intellectual Property exclusively on its behalf. The Institution shall ensure that all Study Personnel have an obligation to assign all Intellectual Property to the Institution as necessary to permit the Institution to comply with its obligations under this Article 4. In the event the Sponsor is unable for any reason, after good faith and all reasonable effort, to secure the Institution's or the Investigator's signature on any document which the Institution or the Investigator is required to execute in accordance with the terms of this Article 4, the Institution and the Investigator hereby irrevocably designates and appoints the Sponsor and its duly authorized officers and agents to act for and on their behalf to execute, verify and file any such documents with the same legal force and effect as if executed by the Institution or the Investigator. To the extent that the applicable law does not allow for the transfer of any of the Intellectual Property rights, the Institution hereby grants the Sponsor an exclusive, perpetual, irrevocable, worldwide and royalty free license, with the right to sublicense to any third party, to use such Intellectual Property for any purposes.

5. PUBLICATION AND PUBLICITY

5.1 Publication

(a) The Institution and the Investigator acknowledge that the Study is part of a multicenter trial and as such may not publish prior Institution and Investigator receiving written approval from Sponsor. Publications and presentations derived from the Study should include input from the Investigator, his/her colleagues, other investigators in this Study, and

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející takové dokumenty a přijmou taková opatření, která bude Zadavatel považovat za nutná, aby Zadavateli výhradně jeho jménem pomohli toto vlastnictví získat, požádat o patent nebo jinou majetkovou ochranu takového duševního vlastnictví, zajišťovat je a udržovat v platnosti. Zdravotnické zařízení zajistí, aby veškerý Studijní personál byl povinen postoupit veškeré Duševní vlastnictví Zdravotnickému zařízení tak, aby Zdravotnické zařízení mohlo splnit své povinnosti dle tohoto Článku 4. V případě, že Zadavatel není z jakéhokoli důvodu schopen v dobré víře a po vynaložení přiměřeného úsilí zajistit podpis Zdravotnického zařízení nebo Hlavního zkoušejícího na některém dokumentu, jehož podepsání Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím je vyžadováno v souladu s podmínkami tohoto Článku 4, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející tímto neodvolatelně určují Zadavatele a jeho řádně autorizované funkcionáře a zástupce, aby jednali za Zdravotnické zařízení a Hlavního zkoušejícího a jejich jménem a podepisovali, ověřovali a archivovali takové dokumenty se stejnou právní platností a účinností, jako kdyby byly podepsány Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím. V rozsahu, ve kterém platné zákony nedovolují převod práv na Duševní vlastnictví, Zdravotnické zařízení tímto uděluje Zadavateli výhradní neomezené neodvolatelné bezplatné oprávnění užívat toto Duševní vlastnictví k jakýmkoli účelům platné po celém světě a s právem udělit toto oprávnění třetí straně.

5. PUBLIKACE A PROPAGACE

5.1 Publikace

(a) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející uznávají, že Studie je součástí multicentrického klinického hodnocení a z tohoto důvodu jim není dovoleno publikovat výsledky, dokud k tomu Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející neobdrží písemný souhlas od Zadavatele., Publikace a prezentace vyplývající ze Studie by měly zahrnovat vstup od Hlavního zkoušejícího,

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

(b) The Institution and Investigator shall ensure that at least sixty (60) days prior to submitting or presenting a manuscript or other material relating to the Study to a publisher, reviewer, or another outside person, the Institution and Investigator shall provide to the Sponsor a copy of all such manuscripts and materials and allow the Sponsor sixty (60) days to review and comment on them. The Institution and Investigator shall delete all references to the Sponsor's Confidential Information in any paper or presentation, and delay such publication until written approval is received from Sponsor.

5.2 Publicity

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

6. INDEMNIFICATIONS, NOTIFICATION OF CLAIMS AND INSURANCE

6.1 PSI's Indemnity Obligations

PSI expressly disclaims any and all liability whatsoever in connection with the Sponsor Drug and the Protocol, except to the extent that such liability arises from PSI's negligent act or

jeho kolegů, ostatních zkoušejících v této Studii a zaměstnanců Zadavatele. Tento vstup by měl být zohledněn v autorství publikace a před napsáním rukopisu by měla být uzavřena dohoda o pořadí autorů dle všeobecně přijímaných vědeckých standardů. Zkoušející, kteří mají zájem o účast, prezentaci a (nebo) napsání rukopisu by měli kontaktovat Zadavatele. Autory vybere Zadavatel studie v závislosti na individuálním podílu na Studii.

(b) Nejméně šedesát (60) dnů před předložením nebo prezentací rukopisu nebo jiného materiálu týkajícího se Studie vydavateli, recenzentovi nebo jiné externí osobě poskytne Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející Zadavateli kopii všech těchto rukopisů a materiálů a poskytne Zadavateli šedesát (60) dnů na jejich revizi a komentář. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející ze všech referátů nebo prezentací odstraní veškeré odkazy na Důvěrné informace Zadavatele a odloží uveřejnění do té doby, dokud neobdrží písemný souhlas od Zadavatele..

5.2 Propagace

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

6. ZPROŠTĚNÍ ODPOVĚDOSTI, OZNÁMENÍ NÁROKŮ A POJIŠTĚNÍ

6.1 Závazky PSI o odškodnění

PSI výslovně odmítá jakoukoli odpovědnost jakkoli spojenou s Hodnoceným přípravkem a Protokolem Zadavatele s výjimkou toho, že taková odpovědnost vznikne nedbalým

omission, willful misconduct, or a negligent violation of a contractual obligation.

6.2 Institution's and Investigator's Indemnity Obligations

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

6.3 Notification of Claims

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

chováním, zanedbáním nebo úmyslným zneužitím ze strany PSI.

6.2 Závazky Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího o zproštění odpovědnosti

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

6.3 Oznámení nároků

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se tímto zavazují, že okamžitě zašlou PSI a Zadavateli písemné oznámení o každém nároku nebo soudním řízení vzneseném nebo vedeném proti Zdravotnickému zařízení, Hlavnímu zkoušejícímu, Studijnímu personálu nebo jiným zaměstnancům v souvislosti se Studii. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou plně spolupracovat ve všech příslušných aspektech na požádání a jménem PSI a (nebo) Zadavatele při obhajobě proti těmto nárokům a při soudních přích.

6.4 Insurance

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

(b) The Institution and the Investigator shall subscribe to and maintain adequate medical malpractice, general liability insurance coverage. They shall provide evidence of such insurance upon request by PSI or the Sponsor.

7. INSPECTIONS, AUDITS, MONITORING AND RECORDS

7.1 Regulatory Inspections

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

7.2 Audit and Monitoring by PSI and Sponsor

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

6.4 Pojištění

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

(b) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející uzavřou a budou udržovat v platnosti adekvátní pojištění pro případ zanedbání povinné lékařské péče a všeobecné odpovědnosti a na žádost předloží PSI nebo Zadavateli potvrzení o uzavření tohoto pojištění.

7. KONTROLY, AUDITY, MONITOROVÁNÍ A ZÁZNAMY

7.1 Regulační kontroly

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

7.2 Audit a monitorování prováděné PSI a Zadavatelem

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

(b) PSI, Sponsor and their representative(s) shall be entitled to (i) examine and inspect the facilities required for the performance of the Study; and (ii) inspect source documents, as well as (iii) inspect and copy all Study Data (including, without limitation, electronic Case Report Forms, original reports of laboratory tests and examination findings, and all other notes, charts, reports, or memoranda related to the Study Subjects or to the conduct of the Study), which PSI and the Sponsor are authorized to access by the signed Informed Consent Form, and/or the Applicable Regulatory Requirements. The Investigator shall cooperate with PSI and the Sponsor during audits and monitoring visits and in the resolution of any questions regarding the Study Data. Institution and/or Investigator shall respond to audit reports within thirty (30) business days unless otherwise approved by PSI and/or Sponsor. PSI and/or Sponsor shall notify the Institution ([REDACTED], [REDACTED] email: [REDACTED]) of any planned audit well in advance.

7.3 Records

The Institution and the Investigator shall maintain accurate, complete and current records of all Study Data which shall include the Case Report Forms (or equivalent electronic data) as well as relevant source documents, any other essential documents or materials generated for the Study, as required by the Protocol, ICH GCP, the Applicable Regulatory Requirements and PSI's and the Sponsor's instructions (the "**Records**"). The Institution and the Investigator shall keep all the Records in a safe and secure location for a period of fifteen (15) years after completion of the Study or the period required by the Applicable Regulatory Requirements, whichever is longer. The Institution and the Investigator shall ensure that no Records are destroyed without the prior written approval of PSI or the Sponsor.

(b) PSI, Zadavatel a jejich zástupci budou mít právo (i) prověřit a zkontrolovat prostory požadované pro výkon Studie; (ii) zkontrolovat zdrojové dokumenty, a rovněž (iii) zkontrolovat, opravit a kopírovat všechny Studijní údaje (včetně - mimo jiné – elektronických Záznamů subjektu hodnocení, původních hlášení o laboratorních zkouškách a nálezech kontroly a všech ostatních poznámek, grafů, zpráv nebo záznamů týkajících se Subjektů studie nebo provádění Studie), které PSI a Zadavatel mají právo znát dle podepsaného Informovaného souhlasu a (nebo) Platných regulačních požadavků. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející budou spolupracovat se PSI a Zadavatelem během auditů a monitorovacích návštěv a při řešení všech otázek týkajících se Studijních údajů. Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející budou reagovat na zprávy o auditu do třiceti (30) pracovních dní, pokud PSI a/nebo Zadavatel neurčí jinak. PSI a/nebo Zadavatel jsou povinni Zdravotnické zařízení ([REDACTED], e-mail: [REDACTED]) o každém plánovaném auditu s dostatečným předstihem informovat.

7.3 Záznamy

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

PSI nebo Zadavatele nedošlo ke zničení žádných Záznamů.

8. TERM AND TERMINATION

8.1 Term

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

8.2 Termination by PSI

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

8.3 Termination by Institution or Investigator

Either the Institution and/or the Investigator may terminate this Agreement: (i) if PSI materially breaches this Agreement and fails to cure such breach within thirty (30) calendar days from the receipt of written notice from the Institution, or (ii) if the Institution or the Investigator in good faith believe that the continuation of the Study presents an unreasonable medical risk to the

8. DOBA TRVÁNÍ A UKONČENÍ

8.1 Doba trvání

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

8.2 Ukončení ze strany PSI

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

8.3 Ukončení ze strany Zdravotnického zařízení nebo Hlavního zkoušejícího

Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející mohou ukončit tuto Smlouvu: (i) pokud PSI podstatně porušuje tuto Smlouvu a toto porušení nenapraví do třiceti (30) kalendářních dnů od obdržení písemného oznámení od Zdravotnického zařízení; nebo (ii) pokud je Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející v dobré víře přesvědčen, že pokračování Studie představuje pro Subjekty Studie nepřiměřené

Study Subjects; or (iii) upon seventy-five (75) calendar days written notice to the other parties.

8.4 Survival

Articles 1.4 b) and c), 1.9, 3 through 7, 8.4, 9, 10 and 11 shall survive any termination or expiration of this Agreement

9. NON-DEBARMENT

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

10. DATA TRANSFER

Both prior to and during the course of the Study, the Investigator and the Study Personnel staff may provide PSI and/or the Sponsor with personal data. Such data may include names, contact information, bank account, work experience, qualifications, publications, resumés, educational background, performance information, facilities, staff capabilities, and other information relating to the Study (the "**Personal Data**"). The Investigator hereby consents to the processing (including use, disclosure or transfer) of his/her Personal Data by PSI, the Sponsor, their respective agents and affiliates and

lékařské riziko; nebo (iii) na základě písemného oznámení ostatním Smluvním stranám s výpovědní lhůtou sedmdesát pět (75) kalendářních dnů.

8.4 Platnost po ukončení

Články 1.4 b) a c), 1.9, 3 až 7, 8.4, 9, 10 a 11 budou platit i po vypovězení nebo skončení platnosti této Smlouvy.

9. NEVYLOUČENÍ

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

10. PŘEDÁVÁNÍ ÚDAJŮ

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

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

11. MISCELLANEOUS

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

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

(c) Nothing contained in this Agreement shall be construed to imply a joint venture, employment, partnership, or principal agent relationship between the parties hereto; and neither party hereto by virtue of this Agreement shall have the right, power or authority to act or create any obligation, express or implied, on behalf of the other party. Notwithstanding the foregoing, PSI affirms that it has, through a contractual

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

11. RŮZNÉ

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

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

(c) Na základě žádné skutečnosti obsažené v této Smlouvě není možné interpretovat vztah mezi Smluvními stranami jako společný podnik, vztah zaměstnance a zaměstnavatele, partnerství nebo vztah nadřízeného a podřízeného a zároveň žádné ze Smluvních stran nezakládá tato Smlouva právo, pravomoc nebo oprávnění vykonávat nebo vytvářet jménem ostatních stran jakékoli povinnosti, ať již

agreement with the Sponsor, all rights necessary to enter into and perform this Agreement.

(d) PSI shall conclude a separate Investigator agreement with the Investigator related to the performance of other tasks connected with the Study than those ensured by the Institution and stipulated by this Agreement. Besides other things the separate Investigator agreement shall define the Investigator 's remuneration for the performance of other tasks related to the conduct of the Study.

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

výslovné nebo nepřímě vyjádřené. Bez ohledu na výše uvedené PSI potvrzuje, že má na základě smlouvy uzavřené se Zadavatelem veškerá práva nutná k uzavření a plnění této Smlouvy.

(d) PSI uzavře s Hlavním zkoušejícím smlouvu na činnosti ve věci klinického hodnocení nad rámec činností, za které odpovídá Zdravotnické zařízení podle této Smlouvy. Smlouva mj. stanoví odměnu Hlavního zkoušejícího za provádění těchto činností.

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

This Agreement has been executed in three originals, one for each party.

Tato Smlouva byla vypracována ve třech vyhotoveních, kdy každá ze smluvních stran obdrží jedno.

Institution: **Fakultní nemocnice Brno**
(University Hospital Brno)

Zdravotnické zařízení: **Fakultní nemocnice Brno**

Name: Roman Kraus, MD, MBA

Jméno: MUDr. Roman Kraus, MBA

Title: Director

Funkce: ředitel

DATED this 28 day of DEC, 2012

DATUM 28. (den) 12. (měsíc), 2012

Investigator:

Hlavní zkoušející:

Name: Ivo Burget, MD

Jméno: MUDr. Ivo Burget

DATED this 20 day of DEC, 2012

DATUM 20. (den) 12. (měsíc), 2012

Name: Petr Vaculík, MD

Jméno: MUDr. Petr Vaculík

Title: Country Manager, by Power of Attorney

Funkce: Country Manager, na základě plné moci

DATED this 13 day of DEC, 2012

DATUM 13. (den) 12. (měsíc), 2012

Name: Petr Sedlák, PhD

Jméno: PhDr. Petr Sedlák

Title: by Power of Attorney

Funkce: na základě plné moci

DATED this 13 day of DEC, 2012

DATUM 13. (den) 12. (měsíc), 2012

List of Appendices:

- APPENDIX A – Fee and Payment Schedule
- APPENDIX B – Clinical Trial Insurance Certificate

List of Exhibits:

1. Exhibit 1: 3-001 Protocol

Seznam příloh:

- Příloha A – Rozpis plateb
- Příloha B – Pojistný certifikát klinického hodnocení

Další přílohy:

1. Příloha 1: Protokol KH 3-001

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

APPENDIX A

Fee and Payment Schedule

[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]