AMENDMENT #1 to the Clinical Trial Agreement	DODATEK č. 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení
This Amendment #1 (hereinafter called the "Amendment") to the Clinical Trial Agreement ("Agreement") dated 2 November 2015 shall enter into force on the date of its execution by all contractual parties and into effect on the date of publishing of the amendment in the register of contracts (the "Effective Date")	Tento dodatek č. 1 (dále jen "Dodatek") ke Smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen "Smlouva") ze dne 2. listopadu 2015 vstoupí v platnost dnem podpisu všemi smluvními stranami, v účinnost pak dnem uveřejnění dodatku v registru smluv (dále jen " datum účinnosti").
and is made by and between:	a byl uzavřen mezi
PAREXEL International (IRL) Limited ("CRO"), with registered offices at 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland, Irish VAT registration number IE 3249971HH, acting on behalf of Janssen-Cilag International NV ("Sponsor") and in CRO's own name,	PAREXEL International (IRL) Limited (CRO) se sídlem Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Irsko, Irské DIČ IE 3249971HH jednající jménem Janssen-Cilag International NV (Zadavatel) a CRO vlatním jménem,
and Všeobecná fakultní nemocnice v Praze ("Institution") located at U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Czech Republic, Iden. number: 00064165, Tax iden. number: CZ00064165 Represented by: [redacted], pursuant of power of attorney	a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze („Zdravotnické zařízení") se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, IČ: 00064165, DIČ: CZ00064165 Zastoupena: [redacted] na základě plné moci

Clinical Trial number: Číslo Protokol:	54767414MMY3007 54767414MMY3007
Study Product: Studijní léčivo:	JNJ-54767414 Daratumumab JNJ-54767414 Daratumumab
Protocol title:	A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VPM) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy
Název Protokolu:	Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III srovnávající VMP (VELCADE (bortezomib)- Melfalan-Prednison) s VMP v kombinaci s daratumumabem (D-VMP) u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nemohou být léčení vysokodávkovanou terapií
EUdraCT number: EUDra CT číslo:	2014-002272-88 2014-002272-88

Whereas, the CRO on behalf of Sponsor, CRO, Institution and Principal Investigator have executed the Agreement on 2 November 2015.	**Vzhledem k tomu**, že CRO jménem Zadavatele, CRO, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející podepsali dne 2. listopadu 2015 Smlouvu.
Whereas, the parties have further expressed their desire to amend certain terms of the Agreement, as hereinafter set forth.	**Vzhledem k tomu**, že smluvní strany dále vyjádřily své přání změnit některá ustanovení Smlouvy, jak je uvedeno níže.
Now therefore, in consideration of the mutual covenants set forth herein, the parties hereto agree as follows:	**A tak, s přihlédnutím ke vzájemným příslibům** a závazkům zde uvedeným se smluvní strany dohodly následovně:
1. <u>Definitions</u> For the purpose of this Amendment all capitalized terms used herein shall have the same meaning as set forth in the Agreement, except as expressly stated otherwise herein.	**1. <u>Význam pojmů</u>** Pro účely tohoto Dodatku mají všechny termíny psané velkými písmeny stejný význam jako tytéž termíny uvedené ve Smlouvě, dle jejich definice ve Smlouvě, pokud není výslovně uvedeno jinak.
2. <u>Financial Exhibit</u> The parties agree that the following Sections of the Agreement ("Financial Exhibit") shall be amended: - Revised Disease Evaluations, e-PRO and ECOG Performance Status language in keeping with Protocol requirements (added Overall Survival "OS" as an endpoint) that will be applicable since IRB Approval dated on 5 September 2018 - Added data entry item language for posttreatment VMP subjects who receive daratumumab/darzalex as subsequent therapy that will be applicable since IRB Approval date on 5 September 2018 - Revised bone marrow aspirate language to reflect amendment 4 updates that will be applicable since IRB Approval date on 02 March 2017 - Updated Survival FU to add a 2-week window per amendment 4 updates that will be applicable since IRB Approval date on 02 March 2017 - Update section 4 Payment Terms (f)	**2. <u>Finanční příloha:</u>** Smluvní strany souhlasí s tím, že následující Články Smlouvy („Finanční příloha") budou upraveny: - Hodnocení účinnosti dle systémů e-PRO a ECOGv souladu s požadavky protokolu (Doplněn celkový přehled přežití „OS" jako koncový bod) bude platné ode dne schválení IRB 5. září 2018 - Doplnění Zadávání údajů pro subjekty hodnocení po léčbě VMP, kteří dostávají Daratumumab / Darzalex jako následnou terapii bude platné od 5. září 2018 - Úprava provádění biopsie kostní dřeně dle dodatku protokolu č. 4 bude platné od data schválení IRB 2. března 2017 - Změna dle dodatku protokolu č. 4 – aktualizace kontrolních telefonátů přežití bude platné od 2. března 2017 - Změna článku 4 (f) – Platební podmínky

Exhibit B of the Agreement is hereby revised and replaced by Exhibit B to this Amendment.	Příloha B Smlouvy se tímto reviduje a nahrazuje se přílohou B k tomuto Dodatku.
All above stated provisions shall be effective as from the Effective Date. Except as specifically provided herein, all other terms and conditions in the Agreement shall remain unchanged and in full force and effect and this Amendment shall not be construed to amend or waive any provisions of the Agreement except as specifically set forth above. The contractual parties have agreed that to the extent required by the applicable legal regulations, including, without limitation, Czech Republic's Act No. 340/2015 Coll., on the register of contracts, this Amendment and the Agreement shall be published in the public register of contracts. The contractual parties agree that the Institution shall publish the version of this Amendment and the Agreement that the Contractual Research Organization shall prepare therefor to such end and provide thereto no later than the execution date of this Amendment; it shall send it in machine-readable format in electronic form to the email address [redacted]. Notification of the register of contracts' administrator regarding the publishing of the Amendment shall be sent to the authorized person's email address [redacted] The presumed amount of the total remuneration for the provision of services for the maximum number of patients to go through all visits according to the protocol shall be [redacted] 319640 CZK	Všechna výše uvedená ustanovení nabývají účinnosti k Datu účinnosti. Pokud zde není výslovně uvedeno jinak, všechna ostatní ustanovení a podmínky této Smlouvy se nemění a zůstávají plně platná a účinná. Výklad tohoto Dodatku nemění ani jednotlivé strany nezprošťuje jejich povinností dle této Smlouvy s výjimkou výše uvedených ustanovení a podmínek. Smluvní strany se dohodly, že v rozsahu, v jakém je to požadováno příslušnými právními předpisy, zejména zákonem České republiky č. 340/2015 Sb., o registru smluv, bude tento Dodatek spolu se Smlouvou uveřejněn ve veřejném registru smluv. Smluvní strany se dohodly, že Zdravotnické zařízení uveřejní verzi tohoto Dodatku a Smlouvy, kterou mu za tímto účelem připraví a poskytne Smluvní výzkumná organizace nejpozději v den podpisu tohoto Dodatku, a to v strojově čitelném formátu v elektronické podobě zasláním na emailovou adresu [redacted]. Notifikace správce registru smluv o uveřejnění Dodatku bude zaslána na e-mail pověřené osoby [redacted] Předpokládaná celková výše odměny za provedení služeb za maximální počet pacientů, kteří absolvují všechny návštěvy dle protokolu činí [redacted] 319640 Kč

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this this Amendment to be executed in five original copies by their duly authorized representatives, each party acknowledging receipt of one original copy.	**NA ZÁKLADĚ SOUHLASU SE SHORA UVEDENÝM** smluvní strany tento Dodatek podepsaly v pěti stejnopisech, prostřednictvím svých oprávněných zástupců, přičemž každá smluvní strana potvrzuje převzetí jednoho stejnopisu.

PAREXEL International (IRL) Limited on behalf of Janssen-Cilag International NV
Represented by:

Signature_____Date_____

PAREXEL International (IRL) Limited
Represented by:

Signature_____Date_____

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Represented by:

Signature_____Date_____
[redacted]

Já, [redacted], Hlavní zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Dodatkem uzavřeným mezi CRO a Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze a budu dodržovat povinnosti v něm stanovené Hlavnímu zkoušejícímu.

I, [redacted], Chief Investigator of this clinical study, hereby acknowledge that I have read this Amendment as entered into by and between the CRO and General University Hospital in Prague (*Všeobecná fakultní nemocnice v Praze*) and that I shall observe all obligations set forth therein for the Chief Investigator.

Signature_____Date_____

3. Příloha B

Rozpočet a platební kalendář

Číslo protokolu 54767414MMY3007: "Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III srovnávající VMP (VELCADE (bortezomib)- Melfalan-Prednison) s VMP v kombinaci s daratumumabem (D-VMP) u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nemohou být léčení vysokodávkovanou terapií.

(1) **Maximální náborová odměna za dokončeného pacienta** (včetně všech režijních nákladů a bez náhrad cestovních výloh pacientům a bez fakturovatelných nákladů uvedených v článku (2) - Ostatní odměny, níže):

[redacted]

(2) [redacted]

3. EXHIBIT B

Budget & Payment Schedule

Protocol No. 54767414MMY3007: "A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (DVMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy"

(1) **Maximum Enrollment Fee Per Completed Subject** (including all fixed costs and excluding patient travel reimbursement and invoiceables as specified in Term (2) Other Compensation, below):

[redacted]

(2) [redacted]

[redacted]	[redacted]

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]
	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		
	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]

[redacted]

(4) <u>Platební podmínky:</u> a) Tato PŘÍLOHA B platí v případě, že budou předány řádně vyplněné záznamy za způsobilé subjekty hodnocení. Způsobilý pacient je pacient, který splňuje podmínky pro zařazení do klinického hodnocení a jeho léčba probíhala bez závažného porušení ustanovení protokolu, která by způsobila, že údaje od něj získané v průběhu klinického hodnocení nebude možné použít při interpretaci výsledků klinického hodnocení. Toto klinické hodnocení je založeno na principu konkurenčního náboru. Zadavatel předpokládá ukončení náboru poté co bude do klinického hodnocení randomizován [redacted] bude dosažen předtím než bude v daném zdravotnickém zařízení dosaženo výše uvedeného cílového počtu způsobilých pacientů zařazených do klinického hodnocení, bude další nábor pozastaven. Za pacienty, kteří nedokončí klinické hodnocení bude vyplacena odměna v poměrné výši, na základě počtu dokončených návštěv a vyplněných a zkontrolovaných chorobopisů (CRF) odevzdaných zadavateli. Všechny odměny budou vypláceny za návštěvy pacientů, v souladu s výše uvedeným platebním kalendářem. Za pacienty, kteří byli vyřazeni z hodnotící fáze Klinického hodnocení z důvodu porušení ustanovení protokolu, ke kterému došlo zaviněním ze strany osob podílejících se na provádění klinického hodnocení, nebude vyplacena žádná odměna. Náhrada nákladů v souvislosti s neúspěšným skríningem bude provedena v souladu s platebním kalendářem.	**(4) <u>Payments Terms</u>:** a) This <u>EXHIBIT B</u> is for completed records for valid subjects. A valid subject is defined as a subject who meets eligibility requirements to enroll in the Study and does not have significant Protocol violations that would exclude his/her Data from analysis. This Study is being conducted under a policy of competitive enrollment. Sponsor anticipates closure of enrollment upon randomization of a [redacted] are enrolled prior to a site's reaching its valid subject goal as described above, further recruitment will be suspended. Subjects not completing the trial will be paid for on a prorated basis according to the number of confirmed completed visits and CRFs received by Sponsor. All payment will be made for subject visits according to the Payment Schedule above. No payment will be made for any subject excluded from analysis because of Protocol violations that were within the Study personnel's control. Reimbursement for expenses related to screen failures will be made according to the Payment Schedule.

b) Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že toto klinické hodnocení je multicentrické a jeho cílem je provést vyhodnocení předem daného počtu pacientů zapsaných do tohoto klinického hodnocení. Předpokládá se, že každé zdravotnické zařízení účastnící se tohoto klinického hodnocení, do něj zapíše počet pacientů stanovený ve smlouvě. Poté co bude dosaženo cílového počtu pacientů zařazených do klinického hodnocení, budou zdravotnická zařízení, která do klinického hodnocení nedokázala nabrat smluvně stanovený počet pacientů, vyrozuměna o této skutečnosti a požádána o ukončení náboru dalších pacientů do klinického hodnocení.	b) Institution acknowledges that this is a multicenter Study designed to evaluate a set number of Study subjects. It is anticipated that each institution participating in the Study will enroll Study subjects as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of Study subjects in the Study is complete, sites will be notified and instructed not to continue enrolling Study subjects.
c) Zadavatel, prostřednictvím prodejce (třetí strany), poskytne elektrické tablety pro vyplnění dotazníků ePRO (electronic Patient Reported Outcome - elektronický dotazník výsledků pacienta), v souladu s ustanovením protokolu. Po ukončení klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, budou elektronické tablety vráceny, v souladu s pokyny. s výjimkou tabletů nevrácených od pacientů. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že vyvine veškeré úsilí k tomu, aby vrácení tabletů od pacientů zajistilo.	c) Sponsor, through a third party vendor, will provide electronic tablets for the completion of ePRO (electronic Patient Reported Outcome questionnaires) as called for in the Protocol. Upon termination of the Study at Institution, the electronic tablets will be returned in accordance with instructions. except for tablets not returned by patients. The Health Institution undertakes to use utmost efforts to ensure return of the tablets from patients.
d) Kalibrace vybavení a přístrojů: Co se týče svých vlastních přístrojů a zařízení, které zdravotnické zařízení používá pro účely plnění ustanovení této smlouvy, platí, že zdravotnické zařízení nese plnou odpovědnost zajištění řádné kalibrace a/nebo údržby a servisu svých vlastních přístrojů a vybavení, dle pokynů a doporučení jejich výrobce a/nebo častěji, na základě požadavku zadavatele. Záznamy prokazující kalibraci a údržbu zařízení musí být na vyžádání poskytnuty zadavateli. Co se týče kalibrací, které jsou prováděny výhradně na žádost zadavatele a které nejsou součástí výrobcem doporučeného plánu údržby, uhradí zadavatel zdravotnickému zařízení náklady na tyto kalibrace, ve skutečné výši, bez jakékoli přirážky. Platba bude provedena po obdržení faktury a ostatních dokladů v souladu s ustanovením článku 4 níže.	d) Equipment Calibration: Institution shall be responsible for ensuring any Institution-owned equipment utilized by Institution in accordance with this Agreement, is serviced and/or calibrated as per manufacturer's recommendation and/or more frequently as required by the Sponsor. Records verifying the equipment calibration and maintenance shall be provided to Sponsor upon request. For calibrations which are performed solely at the request of the Sponsor, and that are not part of the recommended scheduled maintenance suggested by manufacturer, Sponsor will reimburse Institution for the actual cost without mark-up for each calibration. Reimbursement will be provided upon receipt of invoice and supporting documentation in accordance with Section 4 below.
e) Schůzky zkoušejících: Zadavatel může hlavnímu zkoušejícímu a zdravotní	e) Investigator Meetings: Sponsor may recommend or obligate the Principal Investigator and a Study nurse/coordinator

sestře/koordinátorovi klinického hodnocení doporučit nebo nařídit povinnou účast na schůzkách, včetně mimo jiné schůzek zkoušejících. Zadavatel se zavazuje poskytnout a uhradit všechny přiměřené a skutečně vzniklé náklady na cestovné, včetně přiměřených nákladů na ubytování a stravu v souvislosti s těmito schůzkami. Smluvní strany souhlasí, že účast na těchto schůzkách je přiměřená a nezbytný k tomu, aby se všechny strany, které se na provádění klinického hodnocení podílí, pečlivě seznámili s protokolem a jeho požadavky.	to attend meetings, including but not limited to an Investigator's Meeting. Sponsor shall provide and pay all reasonable and appropriate travel expenses, including modest lodging and meals associated with such meetings. The parties agree that attending such meetings is reasonable and necessary to ensure all parties engaged in the Study have a clear understanding of the Protocol and its requirements.
f) Výplata odměny bude provedena CRO, a to do šedesáti (60) dnů od obdržení, zkontrolování a schválení faktury ve formátu uvedeném v příloze C. Pro urychlení plateb, zasílejte prosím faktury CRO e-mailem ve formátu uvedeném v Příloze C, a to na následující e-mailovou adresu: [redacted] Pokud není z nějakého důvodu zaslání elektronickou poštou možné, zašlete prosím faktury ve formátu uvedeném v Příloze C na následující poštovní adresu: PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 Irsko Na fakturách za poskytnuté Služby a vyúčtování nákladů vzniklých v některé z členských zemí Evropské unie nesmí být účtována DPH (daň z přidané hodnoty) (pokud není plátce firmou se sídlem na území Irské republiky). Vezměte prosím na vědomí, že všechny faktury musí být vystaveny na CRO a obsahovat následující, níže uvedené informace. V opačném případě budou	f) Payments shall be made by CRO and shall be paid within sixty (60) days of receipt, review and approval of an invoice in the format shown in Exhibit C. To expedite faster payment turnaround, please electronically email invoices in the format shown in Exhibit C to CRO at the following email address: [redacted] If for some reason electronic email transmission is not possible then please send invoices in the format shown in Exhibit C to the following postal address: PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 Ireland Invoices submitted for services performed and expenses incurred in an EU jurisdiction must not have VAT applied (unless the payee is established in the Republic of Ireland). Please note that invoices must be issued to CRO and must contain the following information or they will be returned, delaying payment:

vráceny a dojde ke zpoždění platby: • Název Poskytovatele • Jméno hlavního zkoušejícího • Číslo protokolu • Číslo faktury a datum vystavení • Datum a popis poskytnutých služeb • Číslo projektu CRO • Celková částka k úhradě • Číslo centra • Jméno (název) příjemce a adresu (tak jak jsou uvedeny v této Smlouvě) • Výše uvedenou adresu CRO • Podpůrné doklady (například faktury třetích stran, účtenky, apod.) • Veškeré požadavky na úhradu nákladů za nežádoucí reakce musí být vyčísleny na samostatné faktuře. Před odesláním faktur a související dokumentace CRO musí být v těchto dokumentech provedeno zamaskování (deidentifikace) osobních údajů pacientů (jméno, datum narození, iniciály apod.). V případě, že je příjemce odměny plátcem DPH (daně z přidané hodnoty)/daně z obratu (GST), musí faktura obsahovat také následující informace: (a) Daňové identifikační číslo (DIČ)/Registrační číslo k dani z obratu příjemce odměny (dodavatele) s kódem země, kde příjemce odměny má své sídlo (pokud je takový kód součástí registračního čísla); a (b) Jméno, adresu a irské registrační číslo zákazníka (CRO) pro účely daně z přidané hodnoty (DPH) (pokud není příjemce odměny firmou registrovanou v Irské republice); a (c) Na přední straně faktury musí být napsáno slovy "Přenesení daňové	• Institution name • Principal Investigator name • Protocol number • Invoice number and date • Date & description of services provided • CRO project number • Total amount payable • Site number • Payee name and address (per this Agreement) • CRO address listed above • Supporting documentation (i.e. third party invoices, receipts) • Any claims for reimbursement of adverse events must be submitted in a separate invoice Invoices and associated documentation should be de-identified of subject personal information (e.g. name, date of birth, initials, etc.) prior to being submitted to CRO. Where the payee is VAT/GST registered then the following information should also be provided: (a) VAT / GST registration number of the supplier (payee), prefixed with their country code (if applicable); and (b) Name, address and Irish VAT registration number of the customer (CRO) (unless the payee is established in the Republic of Ireland); and (c) On the face of the invoice the words “Reverse Charge” (unless the payee is established in the Republic of Ireland).

povinnosti" (pokud není příjemce odměny firmou registrovanou v Irské republice) Faktury musí být ve formátu uvedeném v Příloze C (pokud není příjemce odměny firmou registrovanou v Irské republice).	Invoices must be substantially in the form set forth in Exhibit C (unless the payee is established in the Republic of Ireland).
g) Náklady a náhrady za činnosti a položky, které nejsou uvedeny v ustanovení článku (2) výše (Ostatní odměny), včetně mimo jiné mzdových nákladů zaměstnanců, nákladů laboratoře, (s výjimkou náhrad explicitně uvedených výše), jsou již zahrnuty v odměně vyplácené v souladu s ustanovením článku (3) výše (Mezní body pro výplatu odměny). Tyto náklady tedy nebudou zadavatelem hrazeny.	g) Costs from, and reimbursement for, activities and items not specifically referenced in Term (2) Other Compensation above, including but not limited to staff costs, laboratory fees, x other than any subject stipends specifically identified above, are incorporated into the per-subject payment in accordance with Term (3) Payment Milestones, above. No additional reimbursement for these costs is otherwise provided.
h) Odměna bude vyplácena pouze za vyšetření provedená v souladu s Protokolem a touto Smlouvou a pouze v případě odevzdání řádně a správně vyplněných údajů zadaných do elektronického systému pořizování dat (EDC), v souladu s pokyny Zadavatele a ustanovením této Smlouvy.	h) To be eligible for payments, the procedures must be performed in full compliance with the Protocol and this Agreement, and Data submitted must be complete, correct and entered into the Electronic Data Capture (EDC) in accordance with Sponsor's instructions and this Agreement.
i) DANĚ: Všechny odměny vyplácené na základě této smlouvy nezahrnují místní daň z přidané hodnoty, protože se na tyto služby vztahuje článek 44 Směrnice Rady Evropských společenství číslo 2006/112/EC. V případě, že se toto teritoriální pravidlo neuplatní, **a** služby nebo zboží by byly předmětem tuzemské DPH, bude částka odměny zvýšena o částku příslušné DPH v zákonné výši,. V případě, kdy poskytnuté služby nebo dodané zboží podléhají DPH musí dodavatel odběrateli (příjemci) zaslat řádný daňový doklad pro DPH a uvést na něm zákonem požadované náležitosti. Pokud bude DPH účtováno chybně bude příslušná částka vrácena dodavatelem (tj. Zdravotnickým zařízením) odběrateli (CRO/ Zadavateli) poté co jí dodavateli vrátí příslušný správce daně, a to buď formou odpočtu v aktuálním daňovém přiznání nebo v příslušném dodatečném daňovém přiznání k DPHPokud nebude DPH vyúčtováno a následně bude zjištěno, že mělo být účtováno nebo bude příslušným správcem daně doměřeno, bude DPH uhrazeno opdběratelem dodavateli na základě předložení platného daňového dokladu pro	i) TAXES: Any consideration payable under this agreement will be exclusive of local value added tax (VAT) since these services fall under Art. 44 of the Council Directive EC 2006/112/EC. In the case, where this territorial rule would not be applicable, and the services or goods are subject to local VAT the consideration payable will be increased by -, the amount of the respective VAT at the statutory. In case any other services or goods are subject to VAT, a valid VAT invoice must be issued by the supplier to the recipient in respect of the transaction covered by the consideration and such VAT invoice must contain all particular recquired by respective law. If VAT is charged in error, it will be refunded upon receipt of a refund to the recipient the supplier from the relevant tax authorities either by way of an actual refund or by way of adjustment of the relevant VAT return. If VAT is not charged but subsequently it is found that it should have been charged or VAT is additionaly assessed by the relevant tax authorities as being due on the consideration, the VAT due upon said consideration will be paid by recipient upon presentation of a valid VAT invoice.

DPH. Platba bude prováděna na základě fakturace Zdravotnickým zařízením. Fakturu vystaví Zdravotnické zařízení na základě kalkulace uskutečněných návštěv vytvořené Zadavatelem a odsouhlasených Hlavním řešitelem. Případné nedodání kalkulace uskutečněných návštěv nezbavuje Zdravotnické zařízení práva vystavit příslušnou fakturu dle platebních podmínek dohodnutých ve smlouvě. Fakturace bude probíhat čtvrtletně nejpozději však vždy k 30.11.běžného roku. Podklady pro fakturaci včetně kalkulace uskutečněných návštěv a veškerá oznámení Zdravotnickému zařízení budou zaslána do Oddělení klinického hodnocení a výzkumu, U nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08 - [redacted]. Doba splatnosti faktury je 45 dnů ode dne vystavení Zdravotnickým zařízením. V případě opožděných plateb je Zdravotnické zařízení oprávněno účtovat zákonný úrok z prodlení v souladu s ust. § 1970 Občanského zákoníku. j) Aby se předešlo pochybnostem, platí, že hlavní zkoušející a/nebo Zdravotnické zařízení jsou odpovědní za výplatu všech odměn, náhrad a/nebo pojištění ostatním osobám podílejícím se na provádění klinického hodnocení. Smluvní strany také výslovně berou na vědomí a souhlasí s tím, že ani zkoušející ani žádné osoby podílející se na provádění klinického hodnocení nemají nárok na zařazení do pobídkových, zaměstnaneckých, důchodových či jiných pojistných programů a pobídek zadavatele. k) Smluvní strany se dohodly, že tato PŘÍLOHA B je nedílnou součástí této smlouvy, podle které se řídí platební kalendář pro výplatu odměn v souvislosti s touto smlouvou. Výplata odměn bude probíhat v souladu s ustanovením této PŘÍLOHY B s tím, že poslední odměna bude vyplacena až poté, co zdravotnické zařízení splní všechny své povinnosti dle ustanovení této smlouvy a všech jejích příloh. Hlavní zkoušející bere na vědomí a souhlasí, že odměna, kterou hlavní zkoušející a/nebo zdravotnické zařízení získává na základě této smlouvy žádným způsobem nesmí ovlivnit jeho úsudek, rady a léčebné postupy vůči pacientům. Smluvní strany se dohodly, že	The payment will be made based on invoices issued by the site. The Institution shall issue an invoice based on a calculation of actual visits made by the Sponsor and approved by the investigator. Failure to produce the calculation of actual visits does not void the site of its right to issue the relevant invoice pursuant to the payment conditions agreed upon under the agreement. Invoicing will take place according to need, although always by Nov. 30 of each year. All documents for invoicing, calculations of actual visits and all notifications to the site will be sent to the Department of Clinical Trials and Research, U nemocnice, Prague 2, 128 08 - [redacted]. The payment due date for each invoice is 45 days from its issue by the Instituion. If the payment due date of an invoice has not been met, the Institution is entitled to charge interest according to Sec1970 Civil law. j) For the avoidance of doubt the Principal Investigator and/or the Institution is responsible for providing any and all compensation, benefits and/or insurance to the investigational staff. It is also understood and expressly acknowledged that the Investigator and the investigational staff are not eligible to participate in, nor are they eligible for coverage under, any of the Sponsor's benefit plans, programs, employment policies, procedures or workers compensation insurance. k) The parties agree that this EXHIBIT B is part of the Agreement clarifying the payment schedule associated with this Agreement. Payments shall be made in accordance with the provisions set forth in this EXHIBIT B, with the last payment being made after the site completes all of its obligations under the Agreement and any exhibits thereto. The Principal Investigator acknowledges and agrees that his or her judgment with respect to his or her advice to and care of each subject is not affected by the compensation the site receives hereunder. The parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the following payee:

níže uvedený příjemce odměny je jediným příjemcem odměny pro účely této smlouvy. Veškeré odměny a platby na základě této smlouvy prováděné budou tedy vypláceny výhradně následujícímu příjemci odměny:	

Protocol Number / Číslo Protokolu	54767414MMY3007
Site Number / Číslo centra	[redacted]
Payee Name / Jméno příjemce platby	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Payee Address / Adresa příjemce platby	U Nemocnice 499/2
Address Line 2 / 2. řádek adresy	
Address Line 3 / 3. řádek adresy	
Province/State/Country / Provnicie/Stát/Stát	Czech Republic
City / Město	Praha
Postal Code / Poštovní směrovací číslo	128 08
Country / Stát	Czech Republic
Payee Contact / Kontaktní osoba příjemce platby	[redacted]
Payee Contact Phone Number / Tel. číslo kontaktní osoby příjemce platby	[redacted]
Remittance E-mail Address / E-mailová adresa osoby přijímající platbu	[redacted]
General Finance contract e-mail address if different from above / Obecná Emailová adresa finančního útvaru, liší-li se od e-mailové adresy výše	
Tax ID (VAT/GST Registration/TIN/SSN) / Daňová identifikace	DIČ: CZ00064165
Bank Account Holder Name / Jméno majitele bankovního účtu	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Bank Account Number / Číslo účtu	[redacted]
IBAN (International Bank Account Number) / IBAN (mezinárodní formát čísla účtu)	[redacted]
Bank Name / Název banky	[redacted]
Bank Number / Číselný kód banky	[redacted]

Bank Branch Number / Číslo bankovní pobočky	
Bank Identification Code / SWIFT kód	[redacted]
Bank Type / Druh banky	

Zdravotnické zařízení má třicet (30) dnů od data, kdy Klinické hodnocení dokončí/bude z něj vyřazen poslední subjekt hodnocení (LSO) na vyřešení všech problémů a nejasností týkajících se výplaty odměn, které vznikly během provádění Klinického hodnocení.	Institution will have thirty (30) days from the Last Subject Out (LSO) date of the Study to resolve any payment discrepancies, which have arisen during the course of the Study.
V případě, že v průběhu Klinického hodnocení dojde ke změně údajů u příjemce odměny, dohodly se smluvní strany, že není nutné uzavírat dodatek k této Smlouvě, pokud příjemce odměny bude CRO písemně informovat o nových údajích příjemce odměny, a to prostřednictvím e-mailu odeslaného na adresu [redacted]. CRO nenese žádnou odpovědnost za chybné údaje o příjemci odměny příjemcem odměny nebo jeho zástupcem.	In the event that payee details are modified during the course of the Clinical Trial, the parties agree that no amendments to this Agreement shall be required, provided that payee provides written notification to CRO with revised payee details to the following e-mail address [redacted]. CRO accepts no liability for incorrect payee details provided by the payee or its representative.
Aby se předešlo pochybnostem, platí, že hlavní zkoušející a/nebo Poskytovatel jsou odpovědní za výplatu všech odměn, náhrad a/nebo pojištění ostatním osobám podílejícím se na provádění klinického hodnocení. Smluvní strany také výslovně berou na vědomí a souhlasí s tím, že ani zkoušející ani žádné osoby podílející se na provádění klinického hodnocení nemají nárok na zařazení do pobídkových, zaměstnaneckých, důchodových či jiných pojistných programů a pobídek zadavatele.	For the avoidance of doubt the Principal Investigator and/or the Institution is responsible for providing any and all compensation, benefits and/or insurance to the investigational staff. It is also understood and expressly acknowledged that the Investigator and the investigational staff are not eligible to participate in, nor are they eligible for coverage under, any of the Sponsor's benefit plans, programs, employment policies, procedures or workers compensation insurance.

SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ **Smluvní výzkumná organizace – Zdravotnické zařízení**	**CLINICAL TRIAL AGREEMENT** **CRO - Institution**
Tato Smlouva se uzavírá mezi PAREXEL International Czech Republic s.r.o., IČ: 27160360, DIČ: CZ27160360, zastoupena na základě plné moci ze dne 18.června 2009 [redacted] („Smluvní výzkumná organizace"), se sídlem Sokolovská 651/136 a, 186 00 Praha 8, Česká republika, jednající jménem Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgie a vlastním jménem a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze („Zdravotnické zařízení") se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, IČ:00064165 DIČ:CZ00064165 Zastoupena: [redacted] a účinná ode dne připojení podpisu poslední ze stran („Datum účinnosti").	This Agreement is by and between PAREXEL International Czech Republic s.r.o., with Company No: 27160360,Tax ID No: CZ27160360, represented pursuant to the Power of Attorney dated 8.June 2009 by [redacted] ("CRO"), a Czech Republic corporation, with registered offices at Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic acting on behalf of Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium and in CRO's own name and Všeobecná fakultní nemocnice v Praze ("Institution") located at U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Czech Republic, Iden.number: 00064165 Tax iden.number: CZ00064165 Represented by: [redacted] and effective as of the date of execution by the last party to sign below ("Effective Date").
Klinické hodnocení : Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III srovnávající VMP (VELCADE (bortezomib)- Melfalan-Prednison) s VMP v kombinaci s daratumumabem (D-VMP) u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nemohou být léčení vysokodávkovanou terapií. Zadavatel : Janssen-Cilag International NV Hodnocený product : JNJ-54767414 Daratumumab Protokol : Randomizovaná,	Clinical Trial: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib)Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy Sponsor: Janssen-Cilag International NV Study Product: JNJ-54767414 Daratumumab Protocol: "A Phase 3, Randomized,

kontrolovaná, otevřená studie fáze III srovnávající VMP (VELCADE (bortezomib)-Melfalan-Prednison) s VMP v kombinaci s daratumumabem (D-VMP) u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nemohou být léčení vysokodávkovanou terapií. Číslo EUdraCT : 2014-002272-88 Zařízení provádějící hodnocení : Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/ 2, 128 08 Praha 2	Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy, 54767414MMY3007" EUdraCT number: 2014-002272-88 Study Site: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze , U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel požádal Smluvní výzkumnou organizaci, aby řídila Klinické hodnocení s názvem „ Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III srovnávající VMP (VELCADE (bortezomib)- Melfalan-Prednison) s VMP v kombinaci s daratumumabem (D-VMP) u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nemohou být léčení vysokodávkovanou terapií" jeho jménem. **VZHLEDEM K TOMU, ŽE** Smluvní výzkumná organizace požádala Zdravotnické zařízení a její zaměstnance, včetně Hlavního řešitele, aby provedli Klinické hodnocení sponzorované společností Janssen-Cilag International (NV) Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgie („Zadavatel") týkající se Hodnoceného produktu podle Protokolu; a **VZHLEDEM K TOMU, ŽE** [redacted], I.interní klinika- klinika hematologie bude zastávat roli hlavního řešitele („Hlavní řešitel") pro účely tohoto Klinického hodnocení; a **VZHLEDEM K TOMU, ŽE** Hlavní řešitel je zaměstnancem Zdravotnického zařízení a Zdravotnické zařízení bude zodpovědné za povinnosti Hlavního řešitele podle této Smlouvy; a	**WHEREAS**, Sponsor has requested CRO to manage the Clinical Trial entitled "A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy" on its behalf. **WHEREAS,** CRO has requested Institution and its employees, including Principal Investigator, to conduct the Clinical Trial, which is sponsored by Janssen-Cilag International (NV) Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium ("Sponsor") involving the Study Product according to the Protocol; and **WHEREAS,** [redacted], I.interní klinika- klinika hematologie shall serve as principal investigator ("Principal Investigator") for this Clinical Trial; and **WHEREAS***,* Principal Investigator is employed by Institution and Institution will be responsible for Principal Investigator's obligations under this Agreement; and

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Hlavní řešitel se seznámil s dostatečným množstvím informací týkajících se Hodnoceného produktu a Protokolu pro navrhované Klinické hodnocení k vyhodnocení svého zájmu o účast v navrhovaném Klinickém hodnocení a také zájmu účastnit se Klinického hodnocení jako Hlavní řešitel; a	**WHEREAS,** Principal Investigator has reviewed sufficient information regarding the Study Product and the Protocol for the proposed Clinical Trial to evaluate his/her interest in participating in the proposed Clinical Trial and desires to participate as a Principal Investigator in the Clinical Trial; and
VZHLEDEM K TOMU, ŽE je Zdravotnické zařízení vybaveno a oprávněno provádět Klinické hodnocení.	**WHEREAS,** Institution is equipped and authorized to undertake the Clinical Trial.
PROTO NYNÍ, berouce v úvahu premisy a vzájemné sliby a úmluvy v této Smlouvě uvedené, se strany dohodly takto:	**NOW THEREFORE**, in consideration of the premises and the mutual promises and covenants expressed herein, the parties agree as follows:
1. <u>Provedení Klinického hodnocení</u>	**1. <u>Performance of the Clinical Trial</u>**
1.1 Strany se dohodly, že Protokol, včetně všech případných následných změn Protokolu zahrnutých odkazem jako Příloha A, není-li připojena k této Smlouvě, ale je známa všem stranám, a přílohy tvoří nedílnou součást této Smlouvy.	1.1 The parties agree that the Protocol, including any subsequent Protocol amendments, incorporated by reference as Exhibit A, if not attached hereto but known to all parties, and the Exhibits, form an integral part of this Agreement.
1.2 Zdravotnické zařízení vytvoří Hlavnímu řešiteli podmínky k tomu, aby mohl vyvinout maximální úsilí a využít své odborné znalosti k provedení Klinického hodnocení v souladu s Protokolem, všemi platnými právními a zákonnými požadavky, stanovenými lhůtami a smluvními podmínkami této Smlouvy. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel nesmí zahájit Klinické hodnocení bez předchozího souhlasu etické komise, oznámení a dalších zákonem požadovaných povolení. Zdravotnické zařízení, jako zaměstnavatel hlavního zkoušejícího, dále ručí za to, že udělilo, v souladu s ustanovením § 304, odstavce 1, zákona číslo 262/2006 Sb., zákoník práce, zkoušejícímu souhlas s provedením klinického hodnocení na základě této smlouvy, a za samostatnou odměnu vyplácenou zadavatelem.	1.2 Institution shall and shall cause Principal Investigator to use best efforts and professional expertise to perform the Clinical Trial in accordance with the Protocol, all applicable legal and regulatory requirements, the identified timelines and the terms and conditions of this Agreement. Institution and Principal Investigator may not start the Clinical Trial without prior approval of the ethics committee, notifications and further legally required approvals. Institution, as the employer of the Principal Investigator, further warrants, that it has granted consent in accordance with Section 304, paragraph 1 of Act No. 262/2006 Coll., Labor Code to the Investigator conducting the Study according to this Agreement and for a separate fee from the Sponsor.
1.3 V případě, že Hlavní řešitel přestane být zaměstnancem Zdravotnického zařízení, musí toto poskytnout Smluvní výzkumné organizaci co nejdříve písemné oznámení, a to nejpozději do tří (3) kalendářních dnů po tomto ukončení pracovního poměru. Smluvní výzkumná organizace má právo schvalovat veškeré nové	1.3 In the event that the Principal Investigator becomes no longer employed by the Institution, Institution shall provide written notice to CRO as soon as possible and at the latest within three (3) calendar days of such departure. CRO shall have the right to approve any new principal investigator designated by Institution. The new

	hlavní řešitele jmenované Zdravotnickým zařízením. Nový hlavní řešitel je povinen souhlasit s podmínkami této Smlouvy. V případě, že Smluvní výzkumná organizace nového Hlavního řešitele neschválí, může Smluvní výzkumná organizace ukončit tuto Smlouvu v souladu s oddílem 2.2 níže a Zdravotnické zařízení přijme veškerá nezbytná opatření k tomu, aby toto rozhodnutí Smluvní výzkumné organizaci umožnila.		principal investigator shall be required to agree to the terms and conditions of this Agreement. In the event CRO does not approve such new principal investigator, CRO may terminate this Agreement in accordance with Section 2.2 below and Institution shall take all necessary steps to accommodate CRO's decision.
1.4	Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel mohou jmenovat takové další osoby a řešitele, které budou považovat za vhodné pro výkon funkce spoluřešitele nebo řešitele s cílem pomoci při provádění Klinického hodnocení. Všichni spoluřešitelé a řešitelé musí mít odpovídající kvalifikaci, musí být včas jmenováni a musí se vést jejich aktualizovaný seznam. Hlavní řešitel je odpovědný za vedení takového týmu spoluřešitelů a řešitelů, kteří se ve všech ohledech budou řídit stejnými podmínkami jako Hlavní řešitel podle této Smlouvy. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel jsou zodpovědní za služby vykonané jmenovanými zaměstnanci a zavazují se zejména, že budou vykonávány kompetentními osobami. V případě, že Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní řešitel využívají služeb jiných osob při provádění Klinického hodnocení na základě této Smlouvy, budou odpovědní za zajištění toho, že jsou všechny tyto osoby držiteli příslušných licencí a pověření a že splňují podmínky této Smlouvy. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel budou odpovědní za jakékoli porušení této Smlouvy ze strany těchto osob. Zdravotnické zařízení musí zajistit, aby se Hlavní řešitel a určení zaměstnanci účastnili všech školení pořádaných Zadavatelem nebo jeho zmocněnci týkajících se řádného provádění Protokolu.,.	1.4	Institution and Principal Investigator may appoint such other individuals and investigational staff as they may deem appropriate as co-investigator or investigational staff to assist in the conduct of the Clinical Trial. All co-investigators and investigational staff will be adequately qualified, timely appointed and an updated list will be maintained. Principal Investigator shall be responsible for leading such team of co-investigators and investigational staff, who in all respects shall be bound to the same terms and conditions as the Principal Investigator under this Agreement. Institution and Principal Investigator are responsible for the services performed by the appointed staff and undertake in particular to have it executed by competent persons. In the event that Institution and/or Principal Investigator use the services of others to conduct the Clinical Trial pursuant to this Agreement, Institution and Principal Investigator shall be responsible for ensuring that all are appropriately licensed and credentialed and in compliance with the terms of this Agreement. Institution and Principal Investigator shall be liable for any breach of this Agreement by such individuals. Institution shall ensure that Principal Investigator and designated staff attend all trainings conducted by Sponsor or its designee in the proper performance of the Protocol.
	Použití randomizačních kódů: Hlavní řešitel provádějící zaslepenou studii souhlasí s tím, že bude udržovat zaslepení Hodnoceného produktu. Hlavní řešitel souhlasí, že randomizační kódy budou zveřejněny po dokončení Klinického hodnocení a finalizaci databáze Zadavatelem. U multicentrických studií jsou vyžadovány údaje		**Use of Randomization Codes:** The Principal Investigator conducting a blinded study agrees to maintain the blinding of the Study Product. The Principal Investigator understands that the randomization codes will be released upon completion of the Clinical Trial and finalization of the database by Sponsor. For multi-center

	předtím, než je Klinické hodnocení považováno za ukončené. Pokud by se vyskytla mimořádná zdravotní událost vyžadující, aby Hlavní řešitel prozradil kód u určitého Hodnoceného produktu, Hlavní řešitel se zavazuje tuto skutečnost ihned oznámit Zadavateli.		studies, data from all centers are required before the Clinical Trial is considered complete. Should a medical emergency occur requiring the Principal Investigator to break the code for a specific subject, the Principal Investigator agrees to notify CRO immediately.
1.5	Pro provádění Klinického hodnocení Zadavatel poskytne Hodnocený produkt a Smluvní výzkumná organizace poskytne veškeré dokumenty související s Klinickým hodnocením (například záznamy Subjektů hodnocení). Zdravotnické zařízení souhlasí a získá souhlas Hlavního řešitele s tím, že nebude žádným způsobem využívat Hodnocený produkt a dokumenty, materiály a vybavení související s Klinickým hodnocením pro jiné účely, než pro výkon Klinického hodnocení v souladu s Protokolem.	1.5	For the performance of the Clinical Trial, Sponsor shall provide the Study Product and CRO shall provide all Clinical Trial related documents (such as case report forms). Institution agrees and shall cause Principal Investigator to agree not to make any use of Study Product and Clinical Trial related documents, materials and equipment other than for the performance of the Clinical Trial in accordance with the Protocol.
	Vhodné a včasné dodání hodnoceného léčiva a dokumentů nezbytných k provádění klinického hodnocení se zavazuje zajistit ZADAVATEL nebo osoba jím určená.		Sponsor or the Sponsor's designee shall ensure appropriate and timely supply of the Study Product necessary for the performance of the Study.
	Hodnocené léčivo bude dodáno do nemocniční lékárny Zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že zajistí, aby hodnocený léčivý přípravek byl uložen v lékárně odděleně od ostatních léčiv, a aby příprava/úprava, kontrolování, uchovávání a vydávání hodnoceného léčivého přípravku (dále jen „nakládání s hodnoceným léčivým přípravkem") probíhaly v souladu s Protokolem, pokyny, dále se obecně závaznými právními předpisy a se správnou lékárenskou praxí a rovněž dle podmínek stanovených v pokynu LEK-12 vydaném Státním ústavem pro kontrolu léčiv.		The Study Product shall be supplied, free of charge, to Institution's pharmacy. Institution hereby undertakes to ensure that the Study Product be stored separately from other medication in the pharmacy, and its preparation, inspecting, preserving and dispensing (hereinafter only "Study Product Handling") be performed in compliance with Protocol and Study Instructions, and the Applicable Law, as well as the terms and conditions stipulated by LEK-12 Directive issued by State Institute for Drug Control.
	Zdravotnické zařízení je povinno určit osobu(y), která splňuje odborné předpoklady pro výkon zdravotnického povolání farmaceuta nebo farmaceutického asistenta ve smyslu příslušných právních předpisů, a která bude odpovědná za nakládání s hodnoceným léčivým přípravkem a za vedení kompletní dokumentace o této činnosti. Zdravotnické zařízení je povinno neprodleně po jejím určení písemně oznámit společnosti PAREXEL jméno a příjmení uvedené osoby (osob) spolu s případnými kontaktními údaji.		Institution shall appoint agent/agents meeting professional qualification criteria for the medical position of a pharmacist or pharmaceutical assistant pursuant to Applicable law, who shall be responsible for Study Product Handling and keeping full records thereon. Immediately after appointing such agent, Institution shall notify CRO in writing of the name and surname of the appointee(s) along with the appropriate contact details, if applicable.

Hlavní řešitel se zavazuje, že bude hodnocený léčivý přípravek odebírat z lékárny zdravotnického zařízení v souladu s Protokolem a v dávkách potřebných pro jednotlivé studijní vizity subjektů hodnocení Zadavatel /CRO se zavazuje, že zajistí na vlastní náklady, jak v průběhu, tak i po skončení Klinického hodnocení, předání a likvidaci nepoužitelného Hodnoceného produktu oprávněné osobě v souladu s ustanovením platných zákonů, včetně s ustanoveními zák. č. 185/2001 Sb., o odpadech a jeho prováděcími předpisy. Zadavatel zajistí distribuci zásilky Hodnoceného produktu do lékárny Zdravotnického zařízení , kde je farmaceut převezme a zkontroluje (jako jiné zásilky - tzn., není-li poškozena, v případě zvláštních požadavků na transport, byly-li tyto požadavky dodrženy, příjem zásilky potvrdí), následně si na žádanku Hlavní řešitel nebo členové hodnotícího týmu Hodnocený produkt vyzvednou na centrum, kde jsou za ně plně zodpovědní. Smluvní výzkumná organizace je povinna bezprostředně před dodáním zásilky oznámit, kdy bude zásilka do lékárny předána buďto emailem na [redacted] nebo telefonicky. Smluvní výzkumná organizace zajistí dodávku na adresu: VFN, nemocniční lékárna, oddělení HVLP, Ke Karlovu 2, Praha 2, 128 08. Smluvní výzkumná organizace prohlašuje, že jsou splněny veškeré podmínky stanovené příslušnými právními předpisy pro výrobu (dovoz) dodávaného Hodnoceného produktu a jeho distribuci pro Zdravotnické zařízení.	Investigator hereby undertakes to draw the Study Product from Institution's pharmacy in compliance with the Protocol and in doses required for each individual Study subject visit. The Sponsor/CROshall ensure, at its own expense, both during and after the completion of the Study, transfer and disposal of the unused Study Drug to a responsible person in accordance with applicable laws and regulations including but notlimited to, provisions of the Waste Act number 185/2001 Coll., as amended and its implementing regulations as amended. Sponsor undertakes to arrange for delivery of the Study Drug to the pharmacy of the Instituton, where the pharmacist shall take over the Study Drug and check the package (the checking will be performed in the same way as for any other shipments – e.g. checking whether the package is not damaged and whether the transport requirements were met shall be performed). If the check shows no problems the pharmacist shall confirm receipt of the Study Drug shipment. Thereafter, the Principal Investigator or duly appointed member of the Study team at the Instituion will collect the Study Drug from the pharmacy and assume full responsibility for the Study Drug. CRO undertakes to notify immediately the Pharmacy no later than 3 working days prior the expected delivery of the delivery of the Study Drug, either by e-mail at [redacted] or by phone. CRO is to arrange for the delivery to the following address: VFN, nemocniční lékárna, oddělení HVLP, Ke Karlovu 2, Praha 2, 128 08.
1.6 Zdravotnické zařízení bere na vědomí a souhlasí s tím, že Hlavní řešitel a členové hodnotícího týmu mohou obdržet přímou platbu za služby související s Klinickým hodnocením vykonávané podle zvláštních smluv.	1.6 Institution acknowledges and agrees that the Principal Investigator and members of the study team may receive direct payment for Clinical Trial services performed under separate agreements.

1.7 **Další výzkum:** Pokud to Zadavatel písemně neschválí, pak Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel nesmí provádět žádný výzkum, který není vyžadován Protokolem pro provádění Klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení nebo jeho prostřednictvím (i) na Pacientech v průběhu Klinického hodnocení (včetně všech dodatečných výzkumných technik, postupů, dotazníků nebo pozorování) nebo (ii) na biologických vzorcích odebraných z Pacientů v průběhu Klinického hodnocení nebo datech z nich odvozených . Dále se výzkum popsaný v předchozí větě se označuje jako „Další výzkum". V každém případě, pokud Zadavatel dá souhlas, bude se schválený Další výzkum považovat za změnu původního Protokolu nebo musí být předmětem jiné smlouvy a Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel provedou všechen tento Další výzkum v souladu s platnými předpisy, včetně požadavků na získání schválení příslušnou EK a na získání informovaného souhlasu Pacienta. Dále, pokud je takový Další výzkum prováděn bez ohledu na výše uvedená omezení, aniž by byla omezena jakákoli jiná práva, Zdravotnické zařízení uděluje Zadavateli neodvolatelnou, celosvětovou, splacenou a bezplatnou výhradní licenci s právem udělovat dílčí licence k budoucímu či předchozímu použití, prodeji a importu jakéhokoli vynálezu, který vyplývá z tohoto dalšího výzkumu. Tento oddíl bude platný i po ukončení nebo vypršení platnosti této Smlouvy.	1.7 **Additional Research:** Unless it is approved in writing by Sponsor, Institution and Principal Investigator shall not conduct any research not required by the Protocol for the conduct of the Clinical Trial at or by Institution (i) on Clinical Trial subjects during the Clinical Trial (including any additional research technique, procedure, questionnaire or observation), or (ii) on biological samples collected from Clinical Trial subjects during the Clinical Trial or the data derived therefrom. Hereinafter, the research described in the previous sentence shall be referred to as "Additional Research". In any case where Sponsor gives such approval, the approved Additional Research shall be considered an amendment to the original Protocol, or shall be the subject of another agreement, and Institution and Principal Investigator shall conduct all such Additional Research in compliance with all applicable regulations, including requirements for obtaining appropriate EC approval and subject informed consent. Further, if such Additional Research is conducted notwithstanding the foregoing restriction, without limiting any other rights, Institution hereby grants to Sponsor an irrevocable, worldwide, paid up, royalty-free, exclusive license, with right of sub-license, to make, have made, use, have used, sell, have sold, and import any invention that results from such Additional Research. This Section shall survive termination or expiration of this Agreement.
1.8 Delegace pravomocí Zadavatele na Smluvní výzkumnou organizaci. Zadavatel uzavřel se Smluvní výzkumnou organizací smlouvu o poskytování pomocných služeb pro usnadnění dohledu Zadavatele, monitorování a správě Klinického hodnocení v souladu s platnými právními předpisy a s touto Smlouvou. Zadavatel pověřuje Smluvní výzkumnou organizaci, aby zajišťovala komunikaci Zadavatele se Zdravotnickým zařízením a Hlavním řešitelem v souvislosti s touto Studií a touto Smlouvou. Na základě písemného oznámení Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu řešiteli může Zadavatel určit další organizace, aby nahradily Smluvní výzkumnou organizaci nebo s ní spolupracovaly při poskytování služeb Zadavateli, a Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel dovolí této Smluvní výzkumné organizaci provádět tyto delegované	1.8 Delegation by Sponsor to CRO. Sponsor has contracted with CRO, a clinical research organization, to provide support services to facilitate Sponsor's oversight, monitoring and administration of the Clinical Trial in accordance with applicable laws and with this Agreement. Sponsor has authorized the CRO to handle Sponsor communications with the Institution and Principal Investigator with respect to the Study and this Agreement. Upon written notice to Institution and Principal Investigator, Sponsor may designate other such organizations to replace or work with CRO in the performance of such services for Sponsor, and Institution and Principal Investigator will permit such CRO to perform such delegated tasks on behalf of Sponsor.

úkoly jménem Zadavatele.

2. Doba trvání a ukončení

2.1 Doba trvání této Smlouvy začíná Dnem účinnosti a bude pokračovat až do dokončení Hodnocení k plné spokojenosti Zadavatele. Strany odhadují, že Klinické hodnocení skončí (i) v říjnu 2021 nebo (ii) šest (6) měsíců po konečném uzamčení databáze, pokud nebude ukončeno dříve v souladu s podmínkami této Smlouvy. Strany se dohodly, že dobu trvání lze změnit vzájemnou dohodou.

2.2 Tuto Smlouvu může kterákoli ze stran kdykoli dle svého uvážení ukončit, a to na základě předchozí písemné výpovědi doručené druhé straně do patnácti (15) kalendářních dnů. Důvody pro ukončení Klinického hodnocení mohou být mimo jiné:

(i) porušení smlouvy, včetně nedodržení Protokolu a platných zákonů a předpisů;
(ii) získání informací o bezpečnosti, díky kterým se jeví ukončení jako rozumné nebo
(iii) pokud Zdravotnické zařízení provádějící hodnocení nepřijalo do tří (3) měsíců po zahájení hodnocení žádné Pacienty.

Bez ohledu na výše uvedená ustanovení může Smluvní výzkumná organizace ihned ukončit Klinické hodnocení na základě svého výhradního uvážení, je-li toto okamžité ukončení nezbytné na základě zohlednění bezpečnosti pacientů či na základě získání údajů naznačujících nedostatečnou účinnost. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel souhlasí, že po obdržení upozornění ohledně ukončení okamžitě ukončí provádění Klinického hodnocení v rozsahu lékařsky přípustném pro jakoukoli osobu účastnící se Klinického hodnocení (dále jen „Pacient"). V případě ukončení v souladu s touto Smlouvou jinak než v důsledku závažného porušení ze strany Zdravotnického zařízení nebo Hlavního řešitele budou celkové částky splatné Zdravotnickému zařízení ze strany Smluvní výzkumné organizace podle této Smlouvy spravedlivě poměrně rozděleny za

2. Term and Termination

2.1 The term of this Agreement shall begin on the Effective Date and continue until the Trial has been completed to the reasonable satisfaction of the Sponsor. The parties estimate that the Clinical Trial will end on (i) October 2021 or (ii) six (6) months following final database lock, unless sooner terminated in accordance with the terms hereof. The parties agree that the term may be amended by mutual agreement.

2.2 The Clinical Trial Agreement may be terminated by either party at any time in the exercise of its sole discretion upon fifteen (15) calendar days prior written notice to the other party. Reasons for Clinical Trial termination may include but are not limited to:

(i) breach of contract, including failure to comply with the Protocol and applicable laws and regulations;
(ii) receipt of safety information that makes it prudent to do so; or
(iii) if no subjects have been recruited at the Study Site within three (3) months following the trial initiation at the site.

Notwithstanding the above, CRO may immediately terminate the Clinical Trial if such immediate termination is necessary based upon considerations of patient safety or upon receipt of data suggesting lack of sufficient efficacy. Upon receipt of notice of termination, Institution agrees and shall cause Principal Investigator to agree to promptly terminate conduct of the Clinical Trial to the extent medically permissible for any individual who participates in the Clinical Trial ("Trial Subject"). In the event of termination hereunder, other than as a result of a material breach by Institution or Principal Investigator, the total sums payable to the Institution by CRO pursuant to this Agreement shall be equitably prorated for actual work performed to the date of termination, with any unexpended funds previously paid by CRO to Institution being refunded to CRO.

skutečnou práci provedenou k datu ukončení, přičemž jakékoli nevyčerpané finanční prostředky předtím vyplacené Smluvní výzkumnou organizací Zdravotnickému zařízení budou vráceny Smluvní výzkumné organizaci.	
2.3 Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel okamžitě odevzdají Zadavateli nebo jím určenému subjektu všechny zakódované, popř. anonymizované údaje vygenerované v důsledku Klinického hodnocení a také všechny odebrané klinické vzorky. Dále Smluvní výzkumné organizaci vrátí, popřípadě na základě jejích pokynů zničí, veškeré nepoužité Hodnocené produkty, dokumenty, materiál a zařízení poskytnuté Smluvní výzkumnou organizací a všechny Důvěrné informace Zadavatele vymezené níže v článku 7.2 nebo v souladu s Přílohou B ke dni ukončení Klinického hodnocení či ukončení této Smlouvy, podle toho, co nastane dříve. Toto ustanovení se nevztahuje na dokumenty, které by měl vést a uchovávat Hlavní řešitel v Zařízení provádějícím hodnocení, jak je uvedeno v Protokolu a jak vyžadují platné zákony a nařízení. Originály takových dokumentů, záznamů a materiálů, budou vedeny Zdravotnickým zařízením a archivovány po dobu 15 let od ukončení Klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení a v souladu s protokolem a po uplynutí této lhůty na základě písemného schválení Smluvní výzkumné organizace/Zadavatele budou zlikvidovány, nedohodnou-li se strany jinak.	2.3 Institution and Principal Investigator shall immediately deliver to Sponsor or its designee all encoded or anonymous data generated as a result of the Clinical Trial as well as all clinical specimen collected and shall return to CRO or destroy upon instructions of the CRO, all unused Study Product, all documents, materials and equipment provided by CRO and all Sponsor Confidential Information, as defined in Section 7.2 below, or in accordance with Exhibit B, at the earlier of the conclusion of the Clinical Trial or termination of this Agreement. This provision does not apply to those documents that should be maintained and retained by the Principal Investigator at the Study Site, as defined in the Protocol and as requested by applicable laws and regulations. The originals of such documents, records, and materials will be kept by the Institution and archived for a period of 15 years after the completion of the Clinical Trial at the Institution and in accordance with the Protocol, and they will be only be discarded thereafter upon written approval from the CRO/Sponsor, unless otherwise agreed by the Parties.
Smluvní výzkumná organizace/Zadavatel jsou povinni písemné schválení (popř. jiný pokyn k dispozici s dokumenty) doručit Zdravotnickému zařízení v dostatečném časovém předstihu před uplynutím doby archivace.	CRO/Sponsor shall deliver the written authorization (or any other instructions on how to deal with the documents) to the Institution in good time prior expiry of archiving period.
2.4 Pokud je Klinické hodnocení multicentrické, převede po jeho ukončení Hlavní řešitel na žádost Smluvní výzkumné organizace nebo Zadavatele, pokud je to možné, Pacienty na jiná výzkumná pracoviště určená Zadavatelem.	2.4 Upon termination, if the Clinical Trial is a multi-center trial, if possible, upon the CRO or Sponsor's request, Principal Investigator shall refer the Trial Subjects to other trial sites designated by Sponsor.

3. <u>Etická komise (EK) – Informovaný souhlas – Povolení</u>	**3. <u>Ethics Committee (EC) - Informed Consent - Authorizations</u>**
3.1 V souladu se zákony a předpisy platnými ve Zdravotnickém zařízení odpovídá Zadavatel za to, že před zahájením Klinického hodnocení příslušná Etická komise schválí Protokol a jeho dodatky, informovaný souhlas, postupy pro nábor Pacientů (např. inzertní oznámení, případné finanční odměny) a jakékoliv další relevantní dokumenty související s Klinickým hodnocením. V případě, že EK požaduje změny v Protokolu, informovaném souhlasu nebo postupech pro nábor Pacientů, nebudou takové změny provedeny, dokud o tom Smluvní výzkumná organizace nebude informována a dokud k tomu nedá písemný souhlas. Protokol, informovaný souhlas a veškerou inzerci je možné upravit pouze s předchozím písemným souhlasem Smluvní výzkumné organizace a Etické komise.	3.1 In accordance with the laws and regulations applicable at the Institution, Sponsor shall be responsible for obtaining approval of the Protocol and its amendments, informed consent form, and Clinical Trial recruitment procedures (e.g. announcements, financial compensation if any) and any other relevant documents in connection with the Clinical Trial, from the appropriate EC prior to commencement of the Clinical Trial. In the event the EC requires changes in the Protocol, informed consent form or Clinical Trial recruitment procedures, such changes shall not be implemented until CRO is notified and gives its written approval. The Protocol, the informed consent form, and any advertising shall not be revised without the prior written agreement of CRO and the EC.
3.2 Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že Hlavní řešitel odpovídá za dostatečné informování Pacienta a za získání formuláře o informovaném souhlasu podepsaného každým Pacientem nebo jeho jménem, který musí k umožnění jeho účasti schválit Smluvní výzkumná organizace a EK. Formulář o informovaném souhlasu musí obsahovat právo Smluvní výzkumné organizace, Zadavatele a příslušných vládních orgánů přezkoumat surová zakódovaná data z Klinických hodnocení, včetně původních záznamů o Pacientech, při všech monitorovacích a auditorských činnostech nezbytných k zajištění kvality a dodržování Protokolu, stejně jako všechny právní a zákonné požadavky.	3.2 Institution agrees that Principal Investigator shall be responsible for adequately informing the Trial Subject and for obtaining an informed consent form signed by or on behalf of each Trial Subject, which informed consent form shall be approved by the CRO and the EC, prior to the Trial Subject's participation. The informed consent shall include the right for CRO, Sponsor and its designees, and applicable government authorities to review raw encoded Clinical Trial data, including original subject records, in all monitoring and auditing activities required to ensure quality assurance and compliance with the Protocol as well as all legal and regulatory requirements.
3.3 Smluvní výzkumná organizace odpovídá za splnění všech dalších formálních náležitostí souvisejících s povolením provedení Klinického hodnocení (například předložení žádosti o povolení Klinického hodnocení) a s dodáváním či dovozem Hodnoceného produktu. Bude-li to vyžadováno, bude odpovídat také za obstarání písemného povolení od příslušných zdravotnických orgánů před zahájením Klinického	3.3 CRO shall be responsible for fulfilling all other authorization formalities related to the conduct of the Clinical Trial (such as submitting a clinical trial application) and related to the supply or importation of the Study Product, and if required, for obtaining the written authorization from the competent Health Authorities prior to commencement of the Clinical Trial.

hodnocení.	
4. <u>Vykazování dat a nežádoucí příhody</u>	**4. <u>Reporting of Data and Adverse Events</u>**
4.1 Veškeré výsledky Klinického hodnocení a další údaje vyžadované v Protokolu budou dodány Smluvní výzkumné organizaci včas prostřednictvím náležitě (písemně či elektronicky) vyplněných formulářů případové zprávy.	4.1 All Clinical Trial results and other data called for in the Protocol shall be provided to the CRO in a timely manner on properly completed (written or electronic) case report forms.
4.2 **Elektronický záznam dat – Electronic Data Capture („EDC"):** Zdravotnické zařízení předloží data z hodnocení prostřednictvím elektronického systému, který zajistí Zadavatel. Zdravotnické zařízení musí zabránit neoprávněnému přístupu k datům tím, že zajistí fyzickou bezpečnost počítačů a to, aby řešitelé udržovali svá hesla v tajnosti. Organizace musí rovněž dodržovat pokyny Smluvní výzkumné organizace pro zadávání dat do systému, což znamená, že řešitelé používající systém musí chápat, že jejich elektronické podpisy jsou právně závazným ekvivalentem jejich vlastnoručních podpisů a dokládají správnost a úplnost zadaných údajů. Zdravotnické zařízení souhlasí a musí zajistit souhlas Hlavního řešitele s tím, aby se shromáždily všechny údaje z Klinických studií ve zdrojových dokumentech před jejich zadáním do elektronického formuláře případové studie („eCRF"), který musí být vyplněn nejpozději do sedmdesáti dvou (72) hodin po návštěvě Pacienta, a poskytli odpovídající odpovědi na dotazy obdržené do pěti (5) dnů od jejich obdržení.	4.2 **Electronic Data Capture ("EDC"):** Institution will submit Trial data using the electronic system provided by the Sponsor. Institution shall prevent unauthorized access to the data by maintaining physical security of the computers and ensuring that investigational staff maintains the confidentiality of their passwords. Institution shall also comply with CRO's instructions for data entry into the system, which includes that investigational staff using the system understands that their electronic signatures are the legally binding equivalent of handwritten signatures, and they attest to the accuracy and completeness of the data entered. Institution agrees and shall cause the Principal Investigator to collect all Clinical Trial data in source documents prior to entering it into the electronic Case Report Form ("eCRF"), which shall be completed within a maximum timeframe of seventy-two (72) hours of the Trial Subject's visit and to provide appropriate responses to queries received within five (5) days of receipt.
4.3 Hlavní řešitel a Zdravotnické zařízení podají Smluvní výzkumné organizaci zprávu o všech závažných nežádoucích příhodách nejpozději do čtyřiadvaceti (24) hodin poté, co se o nich dozví a o jiných významných lékařských událostech, jak je stanoveno v Protokolu, které ovlivňují všechny Pacienty v Klinickém hodnocení. Hlavní řešitel a Zdravotnické zařízení dále po této zprávě zašlou podrobné písemné zprávy v souladu se všemi platnými právními a zákonnými požadavky.	4.3 Principal Investigator and Institution shall report to CRO all serious adverse events within twenty-four (24) hours after learning of any serious adverse events and other important medical events, as identified in the Protocol, affecting any Trial Subject in the Clinical Trial. Principal Investigator and Institution shall follow up such report with detailed, written reports in compliance with all applicable legal and regulatory requirements.
4.4 Předkládání včasných, přesných a úplných dat a reakce na dotazy jsou nezbytné k zajištění platby v souladu s rozpočtem a platebním	4.4 Timely, accurate and complete data submission and query responses are necessary to ensure payment in accordance with the Budget and

kalendářem (Příloha B této Smlouvy).

5. Monitorování Klinického hodnocení – Audit – Kontrola

5.1 **Monitorování – Audit**

Během doby trvání této Smlouvy a po ní musí Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel umožnit zástupcům Smluvní výzkumné organizace, Zadavateli a/nebo příslušným zdravotnickým orgánům (včetně, případně, FDA), aby přezkoumali v jakoukoli rozumnou dobu během běžné pracovní doby

(i) zařízení, ve kterých Klinické hodnocení probíhá,
(ii) surová zakódovaná data z Klinické studie, včetně původních záznamů o Pacientech, pokud je to dovoleno podle podmínek formuláře o informovaném souhlasu
a platných zákonů, a
(iii) jakékoli další důležité informace nutné k potvrzení, že Klinické hodnocení je provedeno v souladu s Protokolem a v souladu s platnými právními a zákonnými požadavky, včetně práva na soukromí a bezpečnostních zákonů a předpisů.

5.2 **Kontroly**

Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel ihned upozorní Smluvní výzkumnou organizaci v případě, že odpovědný zdravotnický úřad naplánuje kontrolu nebo takovou kontrolu provede bez ohlášení. Dále Smluvní výzkumné organizaci poskytne ihned po jejím vydání kopii korespondence jakéhokoli státního zdravotnického úřadu vyplývající z dané kontroly.

5.3 Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní řešitel souhlasí, že podniknou veškeré přiměřené kroky vyžadované Smluvní výzkumnou organizací k nápravě nedostatků zaznamenaných během auditu nebo kontroly. Smluvní výzkumná organizace má rovněž právo před odesláním Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu řešiteli přezkoumat a schvalovat jakoukoli korespondenci zasílanou příslušnému státnímu zdravotnickému orgánu vytvořenou v důsledku takovéto kontroly zdravotnickým orgánem.

6. Dodržování platných právních předpisů

Payment Schedule, Exhibit B of this Agreement.

5. Monitoring of Clinical Trial – Audit - Inspections

5.1 **Monitoring – Audit**

During and after the term of this Agreement, Institution and Principal Investigator shall permit representatives of CRO, Sponsor and/or the competent health authorities (including, if applicable, the US FDA) to examine at any reasonable time during normal business hours

(i) the facilities where the Clinical Trial is being conducted,
(ii) raw Clinical Trial encoded data including original Trial Subject records, if allowed under the terms of the Informed Consent Form and the applicable laws, and
(iii) any other relevant information necessary to confirm that the Clinical Trial is being conducted in conformance with the Protocol and in compliance with applicable legal and regulatory requirements, including privacy and security laws and regulations.

5.2 **Inspections**

Institution and Principal Investigator shall immediately notify CRO if a competent health authority schedules or, without scheduling, begins an inspection and shall promptly, upon issuance, provide CRO a copy of any health authority's correspondence resulting from any such inspection.

5.3 Institution and/or Principal Investigator agree to take any reasonable actions requested by CRO to cure deficiencies noted during an audit or inspection. In addition, CRO shall have the right to review and approve any correspondence to a competent health authority generated as a result of such health authority's inspection prior to submission by Institution or Principal Investigator.

6. Compliance with Applicable Laws

6.1	Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel souhlasí, že budou provádět Klinické hodnocení a uschovají záznamy a údaje během doby účinnosti této Smlouvy i po jejím skončení v přísném souladu se všemi platnými právními a zákonnými požadavky, jakož i s obecně uznávanými úmluvami, jako jsou například Helsinská deklarace a směrnice ICH-GCP.	6.1	Institution agrees to administer and Principal Investigator shall conduct the Clinical Trial and maintain records and data during and after the term of this Agreement in strict compliance with all applicable legal and regulatory requirements, as well as with generally accepted conventions such as the Declaration of Helsinki and the ICH-GCP guidelines.
6.2	Žádná ze smluvních stran nesmí provádět žádné kroky, které jsou zakázány dle místních a dalších protikorupčních zákonů (souhrnně „protikorupční zákony"), které se mohou vztahovat na jednu nebo více stran Smlouvy nebo na Hlavního řešitele. Bez omezení výše uvedeného nesmí žádná ze stran učinit žádné platby, nabídku prodeje nebo převodu hodnotného předmětu jakémukoli státnímu úředníkovi nebo státnímu zaměstnanci, zástupci politické strany nebo kandidátovi na politickou funkci nebo jiné třetí osobě v souvislosti s transakcí takovým způsobem, že by došlo k porušení protikorupčních zákonů.	6.2	No party shall perform any actions that are prohibited by local and other anti-corruption laws (collectively "Anti-Corruption Laws") that may be applicable to one or more parties to the Agreement or the Principal Investigator. Without limiting the foregoing, no party shall make any payments, or offer or transfer anything of value, to any government official or government employee, to any political party official or candidate for political office or to any other third party related to the transaction in a manner that would violate Anti-Corruption Laws.
6.3	Strany se dohodly, že shromažďování, zpracovávání a zveřejňování osobních údajů a lékařské informace týkající se Pacientů jsou podmíněny souladem s příslušnými zákony o ochraně osobních údajů a bezpečnostními zákony a předpisy. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel souhlasí, že při shromažďování a zpracování osobních údajů přijmou náležitá opatření k jejich zajištění, zachování důvěrnosti zdravotních a lékařských informací souvisejících s Pacienty, že budou řádně informovat dotčené Pacienty o shromažďování a zpracování jejich osobních údajů, poskytnou Pacientům přiměřený přístup k jejich osobním údajům a zabrání přístupu k nim neoprávněným osobám. Osobní údaje týkající se Hlavního řešitele a dalších řešitelů (např. jméno, adresa a telefonní číslo nemocnice nebo kliniky, životopis) mohou být převedeny na jiné přidružené společnosti Johnson & Johnson, které se věnují klinickému výzkumu, a to za účelem monitorování léčiv, realizace, dokumentace a kontroly klinických zkoušek, stejně jako kontaktování těchto osob a jejich příslušných organizací po celém světě v případě dalších budoucích studií a projektů, do nichž se mohou zapojit. Strany se rovněž dohodly, že Zadavatel	6.3	The parties agree that the collection, processing and disclosure of personal data and medical information related to the Trial Subject is subject to compliance with applicable personal data protection and security laws and regulations. When collecting and processing personal data, the Institution and Principal Investigator shall take appropriate measures to safeguard these data, to maintain the confidentiality of Trial Subject related health and medical information, to properly inform the concerned data subjects about the collection and processing of their personal data, to grant data subjects reasonable access to their personal data and to prevent access by unauthorized persons. Personal data related to Principal Investigator and any investigational staff (e.g., name, hospital or clinic address and phone number, curriculum vitae) may be transferred to other Johnson & Johnson's affiliates dedicated to clinical research with the purposes of drug monitoring, implementation, documentation and control of clinical trials, as well as for contacting them and their respective agencies around the world in case of other future studies or investigations in which they may be involved. The parties also agree that the Sponsor

	může použít osobní údaje poskytnuté Hlavním řešitelem pro správu interních studií a zajistit, aby jejich kontaktní údaje byly uchovávány důvěrným a úplným způsobem v jiných systémech používaných Zadavatelem a jeho přidruženými subjekty, a to v souladu s odstavcem 6.4 níže.		can use personal data provided by the Principal Investigator for managing internal studies and ensuring that their contact information is contained in a faithful and complete way in other systems used by the Sponsor and its affiliates, in compliance with paragraph 6.4 below.
6.4	Smluvní výzkumná organizace může předat osobní údaje Hlavního řešitele a všech členů týmu podílejících se na provádění klinického hodnocení a také anonymizované osobní údaje subjektů hodnocení Zadavateli, a jiným přidruženým subjektům skupiny společností Johnson & Johnson a jejich zástupcům na celém světě. V souladu s tím mohou být osobní údaje Hlavního řešitele a všech členů týmu podílejícího se na provádění klinického hodnocení a také anonymizované osobní údaje subjektů hodnocení předány do zemí mimo Evropský hospodářský prostor (EHP), jako jsou například Spojené státy americké, které dle EU v současné době nemají odpovídající zákony na ochranu soukromí poskytující náležitou úroveň ochrany soukromí. Bez ohledu na výše uvedené použijí Smluvní výzkumná organizace, Zadavatel a přidružené subjekty skupiny společností Johnson & Johnson a jejich zástupci příjmou adekvátní bezpečnostní opatření na ochranu soukromí dle požadavků EHP. Osobní údaje mohou být rovněž zpřístupněny, jak vyžadují příslušné regulační úřady či platné zákony, například kvůli hlášení závažných nežádoucích příhod.	6.4	The CRO may transmit personal data of the Principal Investigator and any investigational staff and anonymous personal data of Trial Subjects to Sponsor, and other affiliates of the Johnson & Johnson group of companies and their respective agents worldwide. Accordingly, personal data of the Principal Investigator and any investigational staff and anonymous personal data of Trial Subjects may be transmitted to countries outside the European Economic Area (EEA), such as the United States, which the EU has determined currently lack appropriate privacy laws providing an adequate level of privacy protection. Notwithstanding the above, CRO, Sponsor and its affiliates of the Johnson & Johnson group of companies and respective agents will apply adequate privacy safeguards to protect such personal data as required in the EEA. Personal data may also be disclosed as required by individual regulatory agencies or applicable law, such as to report serious adverse events.
6.5	Organizace souhlasí s tím, že bude informovat Hlavního řešitele a další řešitele o tom, že jejich osobní údaje budou shromažďovány podle oddílu 6.	6.5	Institution agrees to inform Principal Investigator and other investigational staff that their personal data will be collected as stated in Section 6.
6.6	V případě zjištění, že některá část této Smlouvy porušuje platné zákony a předpisy, smluvní strany souhlasí, že v dobré víře vyjednají změny těch ustanovení, u nichž tento problém nastal. V případě, že strany nejsou schopny dohodnout se na nových nebo upravených podmínkách tak, aby celá Smlouva již neporušovala platné zákony a předpisy, může kterákoli ze stran tuto Smlouvu ukončit, a to šedesát (60) kalendářních dnů před doručením písemné výpovědi druhé straně a Hlavnímu řešiteli.	6.6	In the event that any part of this Agreement is determined to violate applicable laws and regulations the parties agree to negotiate in good faith revisions to the provision or provisions that are in violation. In the event the parties are unable to agree to new or modified terms as required to bring the entire Agreement into compliance, either party may terminate this Agreement on sixty (60) calendar days prior written notice to the other party and Principal Investigator.
7.	**<u>Vlastnictví dat – Důvěrnost – Rejstřík –</u>**	**7.**	**<u>Ownership of Data - Confidentiality –</u>**

publikace	**Registry - Publication**
7.1 **Vlastnictví dat**	7.1 **Ownership of Data**
Všechny formuláře případových zpráv a jiných dat, včetně mimo jiné napsaných, tištěných, kreslených, video a audio materiálů a informací obsažených v jakékoliv počítačové databázi nebo elektronické podobě, které vytvořilo Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní řešitel v průběhu provádění Klinického hodnocení („Data"), budou majetkem Zadavatele, který je může využít jak uzná za vhodné v souladu s platnými zákony a předpisy o ochraně soukromí a bezpečnosti a podmínkami této Smlouvy. Jakékoli autorské dílo vytvořené v souvislosti s výkonem Klinického hodnocení a obsažené v Datech (s výjimkou případu jeho zveřejnění Hlavním řešitelem, jak je stanoveno v oddíle 7.4) se považuje za „smluvní dílo" v maximálním rozsahu povoleném zákonem a je ve vlastnictví Zadavatele nebo jeho zmocněnce.	All case report forms and other data, including without limitation, written, printed, graphic, video and audio material, and information contained in any computer data base or computer readable form, generated by the Institution and/or Principal Investigator in the course of conducting the Clinical Trial (the "Data") shall be the property of Sponsor, which may utilize the Data in any way it deems appropriate, subject to and in accordance with applicable privacy and security laws and regulations and the terms of this Agreement. Any copyrightable work created in connection with the performance of the Clinical Trial and contained in the Data (except any publication by the Principal Investigator as provided for in Section 7.4) shall be considered a "work made for hire" to the fullest extent permitted by law, and owned by Sponsor or its designee.
7.2 **Zachování důvěrnosti**	7.2 **Confidentiality**
Veškeré informace, včetně mimo jiné Hodnoceného produktu nebo činností Zadavatele, jako jsou jeho patentové žádosti, vzorce, výrobní procesy, základní vědecké údaje, předchozí klinické údaje z výzkumu a dříve nezveřejněné formulační informace poskytnuté Zadavatelem Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu řešiteli („Důvěrné informace Zadavatele") jsou považovány za důvěrné a zůstanou výhradním majetkem Zadavatele. Zdravotnické zařízení souhlasí a zajistí souhlas Hlavního řešitele s tím, že během trvání této Smlouvy i poté vynaloží Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel maximální úsilí k uchování v tajnosti a použití pouze pro účely zvažované v této Smlouvě (i) informací, které jsou označeny jako důvěrné v předchozí větě, nebo o nichž může rozumně uvažující osoba usoudit, že jsou důvěrným a soukromým majetkem sponzora a které jsou poskytnuty Zadavatelem nebo jeho jménem Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu řešiteli, a (ii) Data. Předchozí povinnosti se nevztahují na údaje nebo informace (i), které byly zveřejněny bez zavinění Zdravotnického zařízení nebo Hlavního řešitele, (ii) u nichž Zadavatel písemně souhlasí, že mohou	All information, including, but not limited to, the Study Product or Sponsor's operations, such as Sponsor's patent application, formulas, manufacturing processes, basic scientific data, prior clinical research data and formulation information supplied by Sponsor to Institution or Principal Investigator and not previously published (the "Sponsor Confidential Information") are considered confidential and shall remain the sole property of Sponsor. Institution agrees and shall cause Principal Investigator to agree that both during and after the term of this Agreement, Institution and Principal Investigator will use diligent efforts to maintain in confidence and use only for the purposes contemplated in this Agreement (i) information which is identified as confidential in the preceding sentence or which a reasonable person would conclude is the confidential and proprietary property of Sponsor and which is disclosed by or on behalf of Sponsor to Institution or Principal Investigator, and (ii) the Data. The preceding obligations shall not apply to data or information (i) which has been published through no fault of Institution or Principal Investigator, (ii)

být použity nebo zveřejněny nebo (iii) které jsou zveřejněny v souladu s oddílem Uveřejnění této Smlouvy. Ustanovení tohoto oddílu budou platná i po ukončení nebo vypršení platnosti této Smlouvy.

which Sponsor agrees in writing, may be used or disclosed, or (iii) which is published in accordance with the Publication Section of this Agreement. The provisions in this paragraph shall survive the termination or expiration of this Agreement.

7.3 **Rejstřík**

Před zahájením zařazování Subjektů hodnocení do Klinického hodnocení bude mít Zadavatel právo veřejně zaregistrovat souhrn protokolu a kontaktní údaje Zdravotnického zařízení od společnost zadaných klinických hodnocení jak hodnoceného léčiva, tak registrovaných léčivých přípravků, které splňují nejméně jedno z níže uvedených kritérií:

(i) musí být registrovány Zadavatelem podle platných zákonů a předpisů a v souladu s nimi, (ii) jsou vyžadovány ICMJE International Committee of Medical Journal Editors pro studie určené
k uveřejnění v zahraničních odborných publikacích (http://www.icmje.org); nebo (iii) od hodnocení sponzorovaných společností zkoumaných či registrovaných léčivých přípravků a výrobků, které jsou dostatečně navrženy a dobře kontrolovány, ať již je toto požadováno dle bodu (i) nebo (ii) v tomto oddíle výše. Registrace probíhá v rámci webových stránek Národní lékařské knihovny Spojených států navržených pro tento účel na adrese www.clinicaltrials.gov. Kromě toho lze využít pro účely registrace rovnocenné oficiální webové stránky a webové stránky Zadavatele.

V rámci soupisu klinického hodnocení na adrese www.clinicaltrials.gov si může kdokoli vyplnit on-line dotazník o způsobilosti zpřístupněný díky financování Zadavatele. U Pacientů, kteří se na základě dotazníku ukáží být jako potenciálně způsobilí v rámci zeměpisné oblasti Zdravotnického zařízení, obdrží Hlavní řešitel zprávu s vyplněným profilem Pacienta a jeho kontaktními informacemi. Zdravotní zařízení se zavazuje a zaručuje, že Hlavní řešitel bude provádět činnosti v návaznosti na zprávu a dokumentovat tyto činnosti ve zdrojových záznamech.

7.3 **Registry**

Prior to the initiation of enrollment, Sponsor will have the right to publicly register Protocol summaries and Institution's contact details from company sponsored trials of both investigational medicinal products and marketed medicinal products that meet at least one of the following criteria:

(i) required to be registered by Sponsor pursuant to and in accordance with applicable laws and regulations; (ii) required by the ICMJE International Committee of Medical Journal Editors for studies intended to be published in the international peer-reviewed literature (http://www.icmje.org); or (iii) from company sponsored trials of both investigational and marketed medicines and products that are adequately-designed and well-controlled, whether or not required by (i) or (ii) of this section above. Registration will be to the United States National Library of Medicine web site designed for this purpose at www.clinicaltrials.gov. In addition equivalent official websites and Sponsor's websites may be used for registration purposes.

Any person accessing a clinical trial listing for a Clinical trial on www.clinicaltrials.gov may elect to complete an online eligibility-screening questionnaire made available through Sponsor funding. For Trial Subjects screened as potentially eligible in the Institution's geographical area, Principal Investigator will receive a report with the completed screen and the Trial Subject's contact information. Institution agrees and warrants the Principal Investigator shall follow-up on the report and shall document such follow-up in source records.

7.4 **Uveřejnění**	7.4 **Publication**
V souvislosti s jakýmikoliv Daty nebo s jinými informacemi vygenerovanými v rámci služeb prováděných podle této Smlouvy prostřednictvím Zdravotnického zařízení nebo Hlavního řešitele má Zadavatel první právo zveřejnit údaje o Klinickém hodnocení, a to jak formou ústní prezentace na kongresu, tak publikováním bez souhlasu Zdravotnického zařízení nebo Hlavního řešitele. Pokud by navíc ke zveřejnění Klinického hodnocení v odborných publikacích nedošlo během dvanácti (12) měsíců od ukončení Klinického hodnocení, může případně Zadavatel zveřejnit výsledky Klinického hodnocení na webové stránce výsledků klinických studií ve formě Synopse klinického hodnocení ve formátu ICH-E-3.	In connection with any Data or other information generated from the services conducted under this Agreement by the Institution or Principal Investigator, Sponsor shall have the first right to present in public the Data of the Clinical Trial, whether this is by means of an oral presentation at a congress or by publication without approval from the Institution or Principal Investigator. Moreover, if publication of the Clinical Trial to the peer reviewed literature has not occurred within twelve (12) months of Clinical Trial completion, Sponsor may post the results of the Clinical Trial to a clinical trial results web site in the form of a Clinical Study Report Synopsis in ICH-E-3 format, if applicable.
Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel mají právo zveřejnit výsledky Klinického hodnocení a veškeré základní informace, které je třeba zahrnout při zveřejnění výsledků klinických studií nebo proto, aby mohli jiní odborníci ověřit výsledky těchto Klinických hodnocení. Pokud si Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel přejí zveřejnit informace z Klinického hodnocení, musí být za účelem posouzení Zadavateli poskytnuta kopie rukopisu, a to alespoň šedesát (60) dní před předložením ke zveřejnění nebo prezentaci. Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel zajistí urychlené posouzení anotací, plakátových prezentací nebo jiných materiálů. Bez ohledu na výše uvedené se nesmí bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele k publikaci předkládat práce, které obsahují důvěrné informace o Zadavateli. Na základě písemné žádosti mohou Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel zamezit takové publikaci až na dalších šedesáti (60) dnů, aby bylo možné podání patentové přihlášky.	The Institution and Principal Investigator shall have the right to publish the results of the Clinical Trial and any background information that is necessary to include in any publication of Clinical Trial results or necessary for other scholars to verify such Clinical Trial results. If the Institution and Principal Investigator wish to publish information from the Clinical Trial, a copy of the manuscript must be provided to the Sponsor for review at least sixty (60) days prior to submission for publication or presentation. The Sponsor, the Institution and Principal Investigator will arrange expedited reviews for abstracts, poster presentations or other materials. Notwithstanding the foregoing, no paper that incorporates Sponsor Confidential Information will be submitted for publication without Sponsor's prior written consent. If requested in writing, the Institution and Principal Investigator will withhold such publication for up to an additional sixty (60) days to allow for filing of a patent application.
Pokud je součástí multicentrického klinického hodnocení konkrétní klinické hodnocení, nesmí Zdravotnické zařízení ani Hlavní řešitel u takovéhoto klinického hodnocení zveřejňovat údaje získané ze Zdravotnického zařízení samostatně, dokud nedojde ke zveřejnění kombinovaných výsledků z dokončeného Klinického hodnocení v rámci společného	If a particular clinical trial is part of a multicenter clinical trial, the Institution and Principal Investigator for such clinical trial shall not publish data derived from the Institution individually until the combined results from the completed Clinical Trial have been published in a joint, multicenter publication of the clinical trial results. However, if such a multicenter publication is not submitted within twelve (12) months after

multicentrického zveřejnění. Pokud však k takovému multicentrickému zveřejnění nedojde do dvanácti (12) měsíců po završení, přerušení nebo dokončení Klinického hodnocení ve všech zařízeních nebo poté, co zadavatel potvrdí, že nedojde k žádné multicentrické publikaci Klinického hodnocení, Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní řešitel mohou zveřejnit výsledky sami v souladu s ustanoveními tohoto oddílu.

7.5 Zdravotnické zařízení souhlasí, zaručuje a zajistí souhlas Hlavního řešitele a všech spoluřešitelů a dalších pracovníků podílejících se na Klinickém hodnocení s tím, že budou dodržovat ustanovení tohoto oddílu.

7.6 Smluvní strany uznávají, že Zadavatel se zavázal poskytnout výsledky klinického hodnocení [redacted]

8. Patenty

Je známo a má se za to, že stávající vynálezy a technologie Zadavatele, Zdravotnického zařízení a Hlavního řešitele jsou jejich odděleným vlastnictvím a tato Smlouva se na ně nevztahuje. Všechna práva na jakékoli objevy nebo vynálezy, které vznikly nebo se začaly aplikovat v praxi v důsledku práce prováděné v rámci této Smlouvy, náleží Zadavateli nebo jeho zmocněnci. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel neprodleně zveřejní jakýkoli vynález nebo objev vzniklý v rámci této Smlouvy. Zdravotnické zařízení souhlasí a zajistí souhlas Hlavního řešitele s tím, aby Zadavateli nebo jeho zmocněnci přiznali jediné a výhradní vlastnictví k těmto vynálezům nebo objevům. Pokud k tomu dojde, o vlastnictví žádá a řeší jej Zadavatel. Zdravotnické zařízení podepíše a zajistí podpis svých zaměstnanců (včetně Hlavního řešitele) pod všemi dokumenty potřebnými pro převod veškerých práv, nároků a podílů na všech takových vynálezech nebo objevech na Zadavatele nebo jeho zmocněnce.

9. Odměna

9.1 Celkový rozpočet a plná odměna k vyplacení Zdravotnickému zařízení za provedení Klinického hodnocení jsou obsahem Přílohy B. Platby budou

conclusion, abandonment or termination of the Clinical Trial at all sites, or after Sponsor confirms there will be no multicenter Clinical Trial publication, the Institution and/or such Principal Investigator

7.5 Institution agrees and warrants and shall cause Principal Investigator and all co-investigators and other personnel involved with the Clinical Trial to comply with the provisions of this Section.

7.6 The parties acknowledge that Sponsor is obligated to provide the results of the Clinical Trial to [redacted].

8. Patents

It is recognized and understood that the existing inventions and technologies of Sponsor, Institution and Principal Investigator are their separate property respectively, and are not affected by this Agreement. All rights to any discovery or invention conceived or conceived and reduced to practice as a result of the work conducted under this Agreement shall belong to Sponsor or its designee. Institution and Principal Investigator shall promptly disclose any invention or discovery arising under this Agreement. Institution agrees and shall cause Principal Investigator hereby assigns to Sponsor or its designee the sole and exclusive ownership thereto. Such application, if any, shall be filed and prosecuted by Sponsor. Institution shall execute, and shall have its employees (including Principal Investigator) execute, all documents necessary to transfer all right, title and interest in and to any such invention or discovery to Sponsor or its designee.

9. Compensation

9.1 The total budget and full compensation to be paid by the CRO to the Institution for the performance of the Clinical Trial is contained in Exhibit B. Payment shall be due and payable in accordance

splatné podle kalendáře uvedeného v Příloze B.	with the schedule set forth in Exhibit B.
9.2 Strany potvrzují a souhlasí, že odměna a podpora poskytnuté Zadavatelem prostřednictvím Smluvní výzkumné organizace Zdravotnickému zařízení v souladu s touto Smlouvou představují přiměřenou tržní hodnotu za výzkumné služby provedené Zdravotnickým zařízením, byly sjednány v transakci za běžných tržních podmínek a nebyly stanoveny způsobem, který by zohledňoval objem nebo hodnotu jakéhokoli doporučování pacientů či jiných záležitostí jinak probíhajících mezi Zadavatelem a Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním řešitelem. Nic v této Smlouvě nelze vykládat žádným způsobem jako povinnost nebo podnět Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu řešiteli s cílem doporučit, aby jakákoli fyzická nebo právnická osoba nakupovala výrobky Zadavatele nebo výrobky přidružených subjektů Zadavatele.	9.2 The parties acknowledge and agree that the compensation and support provided by the CRO to Institution pursuant to this Agreement represents the fair market value for the research services conducted by Institution, has been negotiated in an arms-length transaction, and has not been determined in a manner that takes into account the volume or value of any referrals or other business otherwise generated between Sponsor and Institution. Nothing contained in this Agreement shall be construed in any manner as an obligation or inducement for the Institution or Principal Investigator to recommend that any person or entity purchases the Sponsor's products or those of any entity affiliated with Sponsor.
9.3 Ani Zdravotnické zařízení ani Hlavní řešitel nebudou účtovat jakékoli třetí straně za žádné Hodnocené produkty nebo jiné předměty nebo služby dodané Smluvní výzkumnou organizací v souvislosti s Klinickým hodnocením ani za žádné služby poskytované Pacientům v souvislosti s Klinickým hodnocením, za něž se provádí platba jako součást Klinického hodnocení.	9.3 Neither Institution nor Principal Investigator shall bill any third party for any Study Product or other items or services furnished by CRO in connection with the Clinical Trial, or any services provided to Trial Subjects in connection with the Clinical Trial for which payment is made as part of the Clinical Trial.
10. <u>Odškodnění</u>	**10. <u>Indemnification</u>**
10.1 Zadavatel musí hájit, odškodnit a zprostit obvinění Zdravotnické zařízení, jeho vedení, vedoucí pracovníky, zástupce a zaměstnance (včetně Hlavního řešitele a spoluřešitelů) od všech ztrát, nákladů, výdajů, závazků, pohledávek, kroků a náhrad škod ve vztahu k újmám Pacientů přímo způsobeným použitím Hodnoceného produktu v průběhu Klinického hodnocení nebo v důsledku procedury či postupu předepsaných nebo vyžadovaných Protokolem. Smluvní výzkumná organizace tímto odmítá veškerou odpovědnost v souvislosti se Studijním přípravkem, včetně veškeré odpovědnosti za jakýkoli nárok ohledně vady výrobku, který vyplývá ze stavu způsobeného nebo údajně způsobeného podáváním takového Studijního přípravku. Smluvní výzkumná organizace (CRO) je	10.1 Sponsor shall defend, indemnify and hold harmless Institution, its trustees, officers, agents and employees (including the Principal Investigator and co-investigators) from any and all losses, costs, expenses, liabilities, claims, actions and damages, based on a personal injury to a Trial Subject directly caused by use of the Study Product during the course of the Clinical Trial or any properly performed intervention or procedure provided for or required by the Protocol to which the Trial Subject would not have been exposed but for their participation in the Clinical Trial. CRO hereby disclaims any liability in connection with the Study Product, including any liability for any product claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by the administration of such Study Product. CRO

odpovědná za škody, které vzniknou v důsledku nedbalosti nebo úmyslného zavinění při poskytování služeb uvedených v této smlouvě anebo v důsledku porušení ustanovení této smlouvy smluvní výzkumnou organizací. Ustanovení tohoto článku mají přetrvávající platnost i po řádném či předčasném ukončení platnosti této smlouvy.	shall be liable for damages resulting from its negligence or wilful misconduct in the execution of its services hereunder or breach of this Agreement. This Section shall survive termination or expiration of this Agreement.
10.2 Výše uvedená povinnost Zadavatele, jak je uvedeno v bodě 10.1, neplatí a Zadavatel nenese odpovědnost za jakékoli odškodnění či náklady a Zdravotnické zařízení musí hájit, odškodnit a zprostit obvinění Zadavatele před kroky či nároky jakkoli vyplývající z nebo způsobené úmyslným, bezohledným, nebo hrubě nedbalým jednáním nebo opomenutím nebo odborným zanedbáním Zdravotnického zařízení nebo některého z jeho vedení, vedoucích pracovníků, zástupců nebo zaměstnanců (včetně Hlavního řešitele a spoluřešitelů) nebo vyplývající nebo způsobené jejich případným nedodržením Protokolu, písemných pokynů a doporučení Smluvní výzkumné organizace nebo Zadavatele týkajících se užívání Hodnoceného produktu nebo platných právních a zákonných předpisů.	10.2 The above obligation of Sponsor, as stated in Section 10.1, shall not apply and Sponsor shall not be liable for any indemnification or expenses, and, in fact, Institution shall defend, indemnify and hold harmless Sponsor, for actions or claims in any way arising from or caused by the willful, reckless, or gross negligent acts or omissions, or professional malpractice of the Institution or any of its trustees, officers, agents or employees (including the Principal Investigator and co-investigators), or arising from or caused by any of their failures to comply with the Protocol, with CRO's or Sponsor's written recommendations and instructions related to the use of the Study Product, or with any applicable legal and regulatory requirements.
10.3 Povinnost odškodňující strany podle této Smlouvy se použije pouze v případě, že druhá smluvní strana po obdržení oznámení o případném nároku nebo žalobě toto urychleně oznámí, a umožní odškodňující straně a jejím právníkům a zaměstnancům řešit a řídit obhajobu těchto nároků nebo v rámci takových soudních řízení včetně předběžného líčení, soudního procesu nebo vyrovnání a odškodněná strana při této obhajobě plně spolupracuje a pomáhá. Odškodněná strana dále souhlasí s tím, že nepřijme odškodnění ani neohrozí případný takový nárok nebo soudní řízení bez předchozího písemného souhlasu odškodňující strany.	10.3 The obligation of the indemnifying party hereunder shall apply only if the other party provides prompt notification upon receipt of notice of any claim or suit, permits the indemnifying party and its attorneys and personnel to handle and control the defense of such claims or suits, including pretrial, trial or settlement, and the indemnified party fully cooperates and assists in such defense. The indemnified party further agrees that it will not settle or compromise any such claim or suit without the prior written consent of the indemnifying party.
11. <u>Pojištění</u>	**11. <u>Insurance</u>**
11.1 Zdravotnické zařízení zajistí a udrží v plné platnosti a účinnosti v průběhu výkonu Klinického hodnocení (a po ukončení Klinického hodnocení pojištění:	11.1 Institution shall secure and maintain in full force and effect through the performance of the Clinical Trial (and following termination of the Clinical Trial) insurance coverage for:

(i) pro zdravotnické pracovníky a/nebo pojištění odpovědnosti při poskytování zdravotní péče a (ii) obecné odpovědnosti.	(i) medical professional and/or provision of medical care; and (ii) general liability.
11.2 Zadavatel zabezpečí a zachová v plné platnosti a účinnosti po celou dobu provádění Klinického hodnocení (a po ukončení Klinického hodnocení k pokrytí jakýchkoliv nároků vyplývajících z Klinického hodnocení) pojistné krytí pro Klinické hodnocení nebo krytí jinak vyžadované v souladu s platnými zákony konkrétně v souladu s ustanovením § 52 odst. 3, písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve výši přiměřené k provádění obchodních činností Zadavatele a v souladu s platnými právními a regulačními požadavky.	11.2 Sponsor shall secure and maintain in full force and effect through the performance of the Clinical Trial (and following termination of the Clinical Trial to cover any claims arising from the Clinical Trial) insurance coverage required for clinical trials or as otherwise required by applicable law namely in accordance with § 52 par.3 letter f) Act No. 378/2007 od pharmaceuticals in amounts appropriate to the conduct of Sponsor's business activities and in compliance with the applicable legal and regulatory requirements.
11.3 Zdravotnické zařízení prohlašuje, že má sjednáno pojištění dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů	11.3 The Institution represents that it has a valid and efficient liability insurance in pursuant to § 45 paragraph 2 letter n) of the Health Services Act number 372/2011 Coll., as amended
11.4 Každá strana poskytne na vyžádání druhé straně osvědčení o pojištění dokládající požadované pojistné krytí.	11.4 Upon request, each party shall provide the other party with certificates of insurance evidencing the required insurance coverage.
12. <u>Zveřejňování finančních údajů – Střet zájmů – Vyloučení</u>	**12. <u>Financial Disclosure - Conflict of Interest - Debarment</u>**
12.1 Zdravotnické zařízení souhlasí a zajistí souhlas Hlavního řešitele s tím, že poskytne Smluvní výzkumné organizaci veškeré informace nezbytné k dodržení jakýchkoli požadavků na zveřejňování, které jsou nařízeny jakýmkoli příslušným zdravotnickým orgánem (včetně Amerického úřadu pro potraviny a léky - FDA), včetně všech informací, jejichž zpřístupnění se vyžaduje v souvislosti s jakýmkoli finančním vztahem mezi Zadavatelem a dalšími přidruženými subjekty skupiny společností Johnson & Johnson a jejich příslušnými zástupci a Hlavním řešitelem a jakýmkoli spoluřešitelem zapojeným do Klinického hodnocení a mezi jakýmkoli jiným zástupcem nebo zaměstnancem Zdravotnického zařízení a Zadavatele. Tento požadavek na zveřejnění finančních údajů může vyžadovat zveřejnění informací týkajících se blízkých rodinných příslušníků osob zapojených do Klinického hodnocení.	12.1 Institution agrees and shall cause Principal Investigator to agree to provide all information to CRO necessary to comply with any disclosure requirements mandated by any competent health authority (including, if applicable, the US FDA), including any information required to be disclosed in connection with any financial relationship between Sponsor and other affiliates of the Johnson & Johnson group of companies and respective agents and Principal Investigator and any co-investigator involved in the Clinical Trial and between any other agent or employee of Institution and Sponsor. This disclosure requirement may require disclosure of information involving immediate family members of those involved in the Clinical Trial.
12.2 Zdravotnické zařízení potvrzuje, že mezi ním	12.2 Institution confirms that there is no conflict of

(včetně Hlavního řešitele) a Zadavatelem není žádný konflikt zájmů, který by mařil nebo ovlivňoval plnění podle této Smlouvy na straně Zdravotnického zařízení nebo Hlavního řešitele, a potvrzují, že jejich plnění podle této Smlouvy neporušuje žádnou jinou smlouvu s třetími stranami. Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel okamžitě uvědomí Smluvní výzkumnou organizaci, pokud v průběhu plnění této Smlouvy vyvstane jakýkoli konflikt zájmů.

12.3 Zdravotnické zařízení ani Hlavní řešitel nezaměstnají žádnou osobu, neuzavřou smlouvu ani nevyužijí služeb jakékoli osoby poskytovaných přímo nebo nepřímo podle této Smlouvy, pokud taková osoba

(i) je vyloučena příslušným zdravotním úřadem (včetně, případně US FDA); nebo
(ii) byla odsouzena pro zanedbání povinné péče v souvislosti s prováděním klinických hodnocení.

Na písemnou žádost Smluvní výzkumné organizace Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel do deseti (10) dnů poskytnou písemné potvrzení, že plní výše uvedený závazek. Jedná se o stálé prohlášení a záruku po dobu trvání této Smlouvy a Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel neprodleně oznámí Smluvní výzkumné organizaci jakékoli změny stavu prohlášení a záruk stanovených v tomto oddíle.

13. <u>Nezávislý dodavatel</u>

Zdravotnické zařízení a Hlavní řešitel jednají jakožto nezávislá smluvní strana podle této Smlouvy a nikoli jako zaměstnanec nebo zástupce Smluvní výzkumné organizace nebo Zadavatele.

14. <u>Propagace</u>

Žádná ze stran nesmí používat název jakékoliv jiné strany nebo Zadavatele pro propagační účely bez předchozího písemného souhlasu strany nebo Zadavatele, jehož jméno se navrhuje použít, a žádná ze stran nesmí ani zveřejnit existenci nebo obsah této Smlouvy s výjimkou případů daných zákonem.

15. <u>Oznámení</u>

interest between Institution (including Principal Investigator) and the Sponsor that would inhibit or affect the Institution's and/or Principal Investigator's performance under this Agreement and confirms that their performance under this Agreement does not violate any other agreement with third parties. Institution and Principal Investigator will promptly inform CRO if any conflict of interest arises during the performance of this Agreement.

12.3 Institution and Principal Investigator shall not employ, contract with or retain any person directly or indirectly to perform services under this Agreement if such a person

(i) is debarred by a competent health authority (including, if applicable, the US FDA); or
(ii) has been sentenced for malpractice related to the conduct of clinical trials.

Upon written request from CRO, Institution and Principal Investigator shall, within ten (10) days, provide written confirmation that they have complied with the foregoing obligation. This shall be an ongoing representation and warranty during the term of this Agreement and Institution and Principal Investigator shall immediately notify CRO of any change in the status of the representation and warranty set forth in this Section.

13. <u>Independent Contractor</u>

Institution (including Principal Investigator) is acting in the capacity of independent contractor hereunder and not as employees or agents of CRO or Sponsor.

14. <u>Publicity</u>

None of the parties shall use the name of any other party or Sponsor for promotional purposes without the prior written consent of the party or Sponsor whose name is proposed to be used, nor shall either party disclose the existence or substance of this Agreement except as required by law.

15. <u>Notice</u>

Veškerá oznámení uvedená níže musí být zaslána expresní poštou, faxem nebo osobně doručena se zaplaceným poštovným tímto způsobem:

KOMU: PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
Sokolovská 651/136a
186 00 Praha 8
Česká republika

Copy to Sponsor: Janssen Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
[redacted]
1125Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560
[redacted]

KOMU: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 499/2
128 08 Praha 2
Česká republika
K rukám: [redacted]

KOMU: [redacted]
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 499/2
128 08 Praha 2
Česká republika

16. <u>Úkol</u>

Smluvní výzkumná organizace má právo postoupit tuto Smlouvu přidruženému subjektu Zadavatele po předchozím písemném oznámení Zdravotnickému zařízení. Ve všech ostatních případech žádná ze stran svá práva a povinnosti podle této Smlouvy nepostoupí jiné osobě bez předchozího písemného souhlasu druhé smluvní strany. V souladu s výše uvedeným tato Smlouva zavazuje a uzavírá se ve prospěch příslušných stran a jejich nástupců a nabyvatelů.

17. <u>Různé</u>

17.1 Tuto Smlouvu lze upravit, změnit nebo modifikovat pouze na základě písemného

Any notices given hereunder shall be sent by first class mail, by fax or personally delivered, with postage prepaid, as follows:

TO: PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
Sokolovská 651/136a
186 00 Prague 8
Czech Republic

Copy to Sponsor: Janssen Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
[redacted]
1125Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560
[redacted]

TO: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
Czech Republic
Attention: [redacted]

TO: [redacted]
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
Czech Republic

16. <u>Assignment</u>

CRO shall have the right to assign this Agreement to an affiliate of Sponsor upon prior written notice to Institution. In all other instances, neither party shall assign its rights or duties under this Agreement to another without prior written consent of the other party. Subject to the foregoing, this Agreement shall bind and inure to the benefit of the respective parties and their successors and assigns.

17. <u>Miscellaneous</u>

17.1 This Agreement may not be altered, amended or modified except by written document signed by

dokumentu podepsaného oběma stranami.	the parties.
17.2 Pokud je některé ustanovení této Smlouvy v rozporu s ustanovením Protokolu, má Protokol přednost v otázkách lékařství, vědy a provádění Klinického hodnocení. Tato Smlouva má přednost v případě všech ostatních rozporů.	17.2 If a provision of the Agreement conflicts with a provision of the Protocol, the Protocol takes precedence on matters of medicine, science and conduct of the Clinical Trial. This Agreement takes precedence in any other conflicts.
17.3 Pokud je některé z ustanovení příloh v rozporu s některým z ustanovení této Smlouvy, ustanovení příloh mají přednost.	17.3 If any of the provisions defined under the exhibits conflicts with any of the provisions of this Agreement, the terms of the exhibits will take precedence.
17.4 Pokud se zjistí, že je některá část této Smlouvy nevymahatelná, zbytek této Smlouvy zůstává v platnosti.	17.4 If any part of this Agreement is found to be unenforceable, the rest of this Agreement will remain in effect.
17.5 Tato Smlouva představuje úplnou smlouvu smluvních stran ve vztahu k předmětu tohoto dokumentu. Přílohy tvoří nedílnou součást této Smlouvy. Výslovně nahrazuje veškeré dřívější nebo současné ústní či písemné prohlášení či smlouvy.	17.5 This Agreement constitutes the complete agreement of the parties with respect to the subject matter hereof. The Exhibits form an integral part of the Agreement. It expressly supersedes any prior or contemporaneous oral or written representations or agreements.
17.6 Následující ustanovení a jakékoli jiné podmínky jsou svou povahou jednoznačně určeny k tomu, aby zůstaly v platnosti i po ukončení nebo vypršení platnosti této Smlouvy: 1.6, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16 a 17.	17.6 The following provisions and any other term or condition which by its nature is clearly intended to survive the termination or expiration of this Agreement will survive the termination or expiration of this Agreement: 1.6, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16 and 17.
17.7 Smlouva je sepsána v jazyce českém a anglickém, v případě rozporu mezi těmito jazykovými verzemi má přednost verze česká.	17.7 This Agreement is executed in English and Czech language. In case of discrepancy between the English and the Czech version, the terms of the Czech version will prevail.
18. <u>Rozhodné právo</u>	**18. <u>Controlling Law</u>**
V případě jakéhokoli sporu mezi smluvními stranami ve vztahu k ustanovení této Smlouvy vynaloží smluvní strany veškeré úsilí k tomu, aby vyřešily tuto záležitost smírnou cestou. Tato Smlouva se řídí a bude vykládána v souladu s právními předpisy České republiky bez ohledu na případné kolize zákonných ustanovení. Strany souhlasí se stanovením příslušného soudu v ČR pro řešení případných sporů nebo nesouladu mezi smluvními stranami v případě, že strany nejsou schopny vše vyřešit smírně.	In the event of any dispute arising between the Parties in relation to the terms of this Agreement, the Parties shall use their best endeavors to resolve the matter on an amicable basis. This Agreement shall be governed by and shall be construed in accordance with the laws of Czech Republic without regard to any conflicts of laws provisions. The parties consent to the appropriate court in Czech Republic of competent jurisdiction for the resolution of all disputes or controversies between the parties hereto that the parties are

	unable to settle amicably.
19. Sdělování informací na základě platných zákonů / Zveřejňování informací CRO/Zadavatelem	**19. Disclosure Pursuant to Applicable Laws / Public Posting by the CRO/Sponsor**
19.1 Smluvní strany berou na vědomí, že některé zákony mohou již dnes nebo v budoucnosti vyžadovat, aby farmaceutické firmy, výrobci zdravotnických prostředků a ostatní firmy, sdělovaly informace týkající se kompenzací, darů a ostatních odměn vyplácených nebo poskytovaných pracovníkům v oblasti zdravotní péče. CRO/ Zadavatel může sdělit informace o odměnách uvedené v této smlouvě, v rozsahu požadovaném platnými zákony. Po sdělení takových informací se tyto informace mohou stát veřejně přístupnými.	19.1 The parties acknowledge that certain laws now or in the future may require pharmaceutical, medical device and other companies to disclose information on compensation, gifts or other remuneration provided to health care professionals. The CRO/Sponsor may report information about compensation provided under this agreement, as required by law. Once reported, such information may be publicly accessible.
19.2 Bez ohledu na ostatní ustanovení této smlouvy, smluvní strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že CRO/ Zadavatel si vyhrazuje právo zveřejnit na veřejně přístupných webových stránkách informace o všech platbách prováděných na základě této smlouvy (a to bez ohledu na to zda je zveřejnění těchto informací požadováno zákonem či nikoli), včetně informací o totožnosti, celkové výši vyplacených částek, informací o účelu platby a dalších informací, jejichž zveřejnění CRO/Zadavatel považuje za vhodné.	19.2 Notwithstanding any other provision in this agreement, the contracting paties understand and agree that the CRO/Sponsor reserves the right to post on a website accessible to the public, information regarding all payments under this agreement (whether or not required by law), including your identity, the total value of all payments, the purposes for which such payments were made, and other information as the CRO/Sponsor determines is appropriate.

NA DŮKAZ ČEHOŽ řádně jmenovaní zástupci obou smluvních stran připojují ke dni účinnosti pod tuto Smlouvu svůj podpis.

PAREXEL International Czech Republic s.r.o. jednající jménem Janssen-Cilag International NV

Podpis _____

[redacted]

Manager Clinical Operation

Datum _____

PAREXEL International Czech Republic s.r.o.

Podpis _____

[redacted]

Manager Clinical Operation

Datum _____

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Podpis _____

[redacted]

ředitelka

Datum _____

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Agreement to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.

PAREXEL International Czech Republic s.r.o. on behalf of Janssen-Cilag International NV

Signature _____

[redacted]

Manager Clinical Operation

Date _____

PAREXEL International Czech Republic s.r.o.

Signature _____

[redacted]

Manager Clinical Operation

Date _____

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Signature _____

[redacted]

Director

Date _____

Přečteno a potvrzeno:

[redacted]

Já, [redacted], Hlavní řešitel tohoto klinického hodnocení léčiv tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s protokolem a všemi dokumenty předanými Zadavatelem a/nebo CRO k provedení Klinického hodnocení. Byl jsem seznámen se smlouvou uzavřenou mezi Zadavatelem, Smluvní výzkumnou organizací a Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze a budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Hlavnímu řešiteli či povinnosti vyplývající pro Hlavního řešitele ze Správné klinické praxe.

Podpis _____

Datum _____

Read and Acknowledged:

[redacted]

I, [redacted] Principal Investigator in this Study with medicinal products, hereby declares that I have studied the Protocol and all documents submitted by the Sponsor and/or CRO with regard to the performance of the Study. I have been informed about the Agreement concluded between Sponsor, CRO, and Vseobecna fakultni nemocnice v Praze (General Faculty Hospital in Prague) and I will fulfill my obligations of the Principal Investigator imposed thereby and/or my obligations imposed on me as an investigator by the Good Clinical Practice requirements.

Signature _____

Date _____

Přílohy:	Exhibits:
Příloha A – Protokol a jeho následné změny Příloh a B – Rozpočet a rozpis plateb	Exhibit A – Protocol and its subsequent amendments Exhibit B – Budget and Payment Schedule

The presumed amount of the total remuneration for the provision of services is 237000 CZK.

Předpokládaná celková výše odměny za provedení služeb je 237000 Kč.

Příloha A – Protokol a jeho následné změny Pouze prostřednictvím odkazu; (stránka je prázdná záměrně)	**Exhibit A – Protocol and its subsequent amendments** By reference only; (page intentionally left blank)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

(2) [redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]	[redacted]

A [redacted]	
C [redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

A [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	**CZK 590.00**

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]

***Totals are VAT excluded. VAT will be paid as outlined in section 4 of this Exhibit.**

* Částky nezahrnují DPH. DPH ve výši bude připočtena v souladu s ustanovením článku 4. této přílohy.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

***Totals are VAT excluded. VAT will be paid as outlined in section 4 of this Exhibit**

*** Částky nezahrnují DPH. DPH bude připočtena v souladu s ustanovením článku 4. této přílohy.**

(4) <u>Platební podmínky:</u> a) Tato PŘÍLOHA B platí v případě, že budou předány řádně vyplněné záznamy za způsobilé subjekty hodnocení. Způsobilý pacient je pacient, který splňuje podmínky pro zařazení do klinického hodnocení a jeho léčba probíhala bez závažného porušení ustanovení protokolu, která by způsobila, že údaje od něj získané v průběhu klinického hodnocení nebude možné použít při interpretaci výsledků klinického hodnocení. Toto klinické hodnocení je založeno na principu konkurenčního náboru. Zadavatel předpokládá ukončení náboru poté co bude do klinického hodnocení randomizován [redacted] způsobilých pacientů bude dosažen předtím než bude v daném zdravotnickém zařízení dosaženo výše uvedeného cílového počtu způsobilých pacientů zařazených do klinického hodnocení, bude další nábor pozastaven. Za pacienty, kteří nedokončí klinické hodnocení bude vyplacena odměna v poměrné výši, na základě počtu dokončených návštěv a vyplněných a zkontrolovaných chorobopisů (CRF) odevzdaných zadavateli. Všechny odměny budou vypláceny za návštěvy pacientů, v souladu s výše uvedeným platebním kalendářem. Za pacienty, kteří byli vyřazeni z hodnotící fáze Klinického hodnocení z důvodu porušení ustanovení protokolu, ke kterému došlo zaviněním ze strany osob podílejících se na provádění klinického hodnocení, nebude vyplacena žádná odměna. Náhrada nákladů v souvislosti s neúspěšným skríningem bude provedena v souladu s platebním kalendářem.	**(4) <u>Payments Terms</u>:** a) This <u>EXHIBIT B</u> is for completed records for valid subjects. A valid subject is defined as a subject who meets eligibility requirements to enroll in the Study and does not have significant Protocol violations that would exclude his/her Data from analysis. This Study is being conducted under a policy of competitive enrollment. Sponsor anticipates closure of enrollment upon randomization of a total [redacted] prior to a site's reaching its valid subject goal as described above, further recruitment will be suspended. Subjects not completing the trial will be paid for on a prorated basis according to the number of confirmed completed visits and CRFs received by Sponsor. All payment will be made for subject visits according to the Payment Schedule above. No payment will be made for any subject excluded from analysis because of Protocol violations that were within the Study personnel's control. Reimbursement for expenses related to screen failures will be made according to the Payment Schedule.
b) Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že toto klinické hodnocení je multicentrické a jeho cílem je provést vyhodnocení předem daného počtu pacientů zapsaných do tohoto klinického hodnocení. Předpokládá se, že každé zdravotnické zařízení účastnící se tohoto klinického hodnocení, do něj zapíše počet pacientů stanovený ve smlouvě. Poté co bude dosaženo cílového počtu pacientů zařazených do klinického hodnocení, budou zdravotnická zařízení, která do klinického	b) Institution acknowledges that this is a multicenter Study designed to evaluate a set number of Study subjects. It is anticipated that each institution participating in the Study will enroll Study subjects as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of Study subjects in the Study is complete, sites will be notified and instructed not to continue enrolling Study subjects.

hodnocení nedokázala nabrat smluvně stanovený počet pacientů, vyrozuměna o této skutečnosti a požádána o ukončení náboru dalších pacientů do klinického hodnocení.	
c) Zadavatel, prostřednictvím prodejce (třetí strany), poskytne elektrické tablety pro vyplnění dotazníků ePRO (electronic Patient Reported Outcome - elektronický dotazník výsledků pacienta), v souladu s ustanovením protokolu. Po ukončení klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení, budou elektronické tablety vráceny, v souladu s pokyny. s výjimkou tabletů nevrácených od pacientů. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že vyvine veškeré úsilí k tomu, aby vrácení tabletů od pacientů zajistilo.	c) Sponsor, through a third party vendor, will provide electronic tablets for the completion of ePRO (electronic Patient Reported Outcome questionnaires) as called for in the Protocol. Upon termination of the Study at Institution, the electronic tablets will be returned in accordance with instructions. except for tablets not returned by patients. The Health Institution undertakes to use utmost efforts to ensure return of the tablets from patients.
d) Kalibrace vybavení a přístrojů: Co se týče svých vlastních přístrojů a zařízení, které zdravotnické zařízení používá pro účely plnění ustanovení této smlouvy, platí, že zdravotnické zařízení nese plnou odpovědnost zajištění řádné kalibrace a/nebo údržby a servisu svých vlastních přístrojů a vybavení, dle pokynů a doporučení jejich výrobce a/nebo častěji, na základě požadavku zadavatele. Záznamy prokazující kalibraci a údržbu zařízení musí být na vyžádání poskytnuty zadavateli. Co se týče kalibrací, které jsou prováděny výhradně na žádost zadavatele a které nejsou součástí výrobcem doporučeného plánu údržby, uhradí zadavatel zdravotnickému zařízení náklady na tyto kalibrace, ve skutečné výši, bez jakékoli přirážky. Platba bude provedena po obdržení faktury a ostatních dokladů v souladu s ustanovením článku 4 níže.	d) Equipment Calibration: Institution shall be responsible for ensuring any Institution-owned equipment utilized by Institution in accordance with this Agreement, is serviced and/or calibrated as per manufacturer's recommendation and/or more frequently as required by the Sponsor. Records verifying the equipment calibration and maintenance shall be provided to Sponsor upon request. For calibrations which are performed solely at the request of the Sponsor, and that are not part of the recommended scheduled maintenance suggested by manufacturer, Sponsor will reimburse Institution for the actual cost without mark-up for each calibration. Reimbursement will be provided upon receipt of invoice and supporting documentation in accordance with Section 4 below.
e) Schůzky zkoušejících: Zadavatel může hlavnímu zkoušejícímu a zdravotní sestře/koordinátorovi klinického hodnocení doporučit nebo nařídit povinnou účast na schůzkách, včetně mimo jiné schůzek zkoušejících. Zadavatel se zavazuje poskytnout a uhradit všechny přiměřené a skutečně vzniklé náklady na cestovné, včetně přiměřených nákladů na ubytování a stravu v souvislosti s těmito schůzkami. Smluvní strany souhlasí, že účast na těchto schůzkách je přiměřená a nezbytný k tomu, aby se všechny strany, které se na provádění klinického hodnocení podílí, pečlivě seznámili s protokolem a jeho požadavky.	e) Investigator Meetings: Sponsor may recommend or obligate the Principal Investigator and a Study nurse/coordinator to attend meetings, including but not limited to an Investigator's Meeting. Sponsor shall provide and pay all reasonable and appropriate travel expenses, including modest lodging and meals associated with such meetings. The parties agree that attending such meetings is reasonable and necessary to ensure all parties engaged in the Study have a clear understanding of the Protocol and its requirements.

f) Výplatu odměn bude provádět CRO, minimálně na čtvrtletním základě. Odměna bude zahrnovat náklady na vyplnění záznamů (záznam o návštěvě a vyplnění příslušného chorobopisu) a také fakturované náhrady, které byly předem schváleny.	f) Payments will be made by the CRO, at a minimum, on a quarterly basis. These payments will include costs for completed records (visits and corresponding case report form pages completed), as well as all invoiced and approved costs from the prior payment cycle.
CRO zašle hlavnímu zkoušejícímu e-mailem elektronickou verzi formuláře pro zkoušející (IRF). Tento e-mail bude obsahovat údaje o tom, kam se má vyplněný formulář v elektronickém formátu odeslat.	CRO shall send, via e-mail transmission, an electronic version of the Investigator Request Form to the Principal Investigator. This e-mail will also contain details of where to return the completed version of the electronic format.
Hlavní řešitel vyplní elektronickou verzi formuláře IRF a vrátí jej CRO e-mailem, na adresu ve výše uvedeném e-mailu.	The Investigator shall complete the electronic version of the Investigator Request Form and return it to CRO, via e-mail transmission, at the email address specified in the e-mail referred to above.
Originály faktur týkajících se tohoto klinického hodnocení musí být k proplacení zasílány na následující adresu: PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Sokolovská 651/136 a 186 00 Praha 8 Česká republika	Original invoices pertaining to this study should be submitted for reimbursement to the following address: PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Sokolovská 651/136 a 186 00 Praha 8 Czech Republic
Faktury budou vystaveny na: Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgie DIČ: BE 0461.607.459	Original invoices will be issued to Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium VAT:BE 0461.607.459
Vezměte prosím na vědomí, že všechny faktury musí obsahovat následující, níže uvedené informace. V opačném případě budou vráceny a dojde ke zpoždění platby: • Název zdravotnického zařízení • Jméno hlavního zkoušejícího • Číslo protokolu • Číslo faktury a datum vystavení • Datum a popis poskytovaných služeb • Podpůrné doklady (například faktury	Please note that invoices <u>must</u> contain the following information or they will be returned, delaying payment: • Institution name • Principal Investigator name • Protocol number • Invoice number and date • Date & description of services provided • Supporting documentation (i.e. third

třetích stran, účtenky, apod.)	party invoices, receipts)
g) Náklady a náhrady za činnosti a položky, které nejsou uvedeny v ustanovení článku (2) výše (Ostatní odměny), včetně mimo jiné mzdových nákladů zaměstnanců, nákladů laboratoře, (s výjimkou náhrad explicitně uvedených výše), jsou již zahrnuty v odměně vyplácené v souladu s ustanovením článku (3) výše (Mezní body pro výplatu odměny). Tyto náklady tedy nebudou zadavatelem hrazeny.	g) Costs from, and reimbursement for, activities and items not specifically referenced in Term (2) Other Compensation above, including but not limited to staff costs, laboratory fees, x other than any subject stipends specifically identified above, are incorporated into the per-subject payment in accordance with Term (3) Payment Milestones, above. No additional reimbursement for these costs is otherwise provided.
h) Odměna bude vyplácena pouze za vyšetření provedená v souladu s Protokolem a touto Smlouvou a pouze v případě odevzdání řádně a správně vyplněných údajů zadaných do elektronického systému pořizování dat (EDC), v souladu s pokyny Zadavatele a ustanovením této Smlouvy.	h) To be eligible for payments, the procedures must be performed in full compliance with the Protocol and this Agreement, and Data submitted must be complete, correct and entered into the Electronic Data Capture (EDC) in accordance with Sponsor's instructions and this Agreement.
i) DANĚ: Všechny odměny vyplácené na základě této smlouvy nezahrnují místní daň z přidané hodnoty , protože se na tyto služby vztahuje článek 44 Směrnice Rady Evropských společenství číslo 2006/112/EC. V případě, že se toto teritoriální pravidlo neuplatní, **a** služby nebo zboží by byly předmětem tuzemské DPH, bude částka odměny zvýšena o částku příslušné DPH v zákonné výši,. V případě, kdy poskytnuté služby nebo dodané zboží podléhají DPH musí dodavatel odběrateli (příjemci) zaslat řádný daňový doklad pro DPH a uvést na něm zákonem požadované náležitosti. Pokud bude DPH účtováno chybně bude příslušná částka vrácena dodavatelem (tj. Zdravotnickým zařízením) odběrateli (CRO/ Zadavateli) poté co jí dodavateli vrátí příslušný správce daně, a to buď formou odpočtu v aktuálním daňovém přiznání nebo v příslušném dodatečném daňovém přiznání k DPHPokud nebude DPH vyúčtováno a následně bude zjištěno, že mělo být účtováno nebo bude příslušným správcem daně doměřeno, bude DPH uhrazeno opdběratelem dodavateli na základě předložení platného daňového dokladu pro DPH.	i) TAXES: Any consideration payable under this agreement will be exclusive of local value added tax (VAT) since these services fall under Art. 44 of the Council Directive EC 2006/112/EC. In the case, where this territorial rule would not be applicable, and the services or goods are subject to local VAT the consideration payable will be increased by -, the amount of the respective VAT at the statutory. In case any other services or goods are subject to VAT, a valid VAT invoice must be issued by the supplier to the recipient in respect of the transaction covered by the consideration and such VAT invoice must contain all particular recquired by respective law. If VAT is charged in error, it will be refunded upon receipt of a refund to the recipient the supplier from the relevant tax authorities either by way of an actual refund or by way of adjustment of the relevant VAT return. If VAT is not charged but subsequently it is found that it should have been charged or VAT is additionaly assessed by the relevant tax authorities as being due on the consideration, the VAT due upon said consideration will be paid by recipient upon presentation of a valid VAT invoice.

Platba bude prováděna na základě fakturace Zdravotnickým zařízením. Fakturu vystaví Zdravotnické zařízení na základě kalkulace uskutečněných návštěv vytvořené Zadavatelem a odsouhlasených Hlavním řešitelem . Případné nedodání kalkulace uskutečněných návštěv nezbavuje Zdravotnické zařízení práva vystavit příslušnou fakturu dle platebních podmínek dohodnutých ve smlouvě. Fakturace bude probíhat čtvrtletně nejpozději však vždy k 30.11.běžného roku. Podklady pro fakturaci včetně kalkulace uskutečněných návštěv a veškerá oznámení Zdravotnickému zařízení budou zaslána do Oddělení klinického hodnocení a výzkumu, U nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08 - kontaktní osoba [redacted]. Doba splatnosti faktury je 45 dnů ode dne vystavení Zdravotnickým zařízením. V případě opožděných plateb je Zdravotnické zařízení oprávněno účtovat zákonný úrok z prodlení v souladu s ust. § 1970 Občanského zákoníku.	The payment will be made based on invoices issued by the site. The Institution shall issue an invoice based on a calculation of actual visits made by the Sponsor and approved by the investigator. Failure to produce the calculation of actual visits does not void the site of its right to issue the relevant invoice pursuant to the payment conditions agreed upon under the agreement. Invoicing will take place according to need, although always by Nov. 30 of each year. All documents for invoicing, calculations of actual visits and all notifications to the site will be sent to the Department of Clinical Trials and Research, U nemocnice, Prague 2, 128 08 - contact person [redacted] The payment due date for each invoice is 45 days from its issue by the Instituion. If the payment due date of an invoice has not been met, the Institution is entitled to charge interest according to Sec1970 Civil law.
j) Aby se předešlo pochybnostem, platí, že hlavní zkoušející a/nebo Zdravotnické zařízení jsou odpovědní za výplatu všech odměn, náhrad a/nebo pojištění ostatním osobám podílejícím se na provádění klinického hodnocení. Smluvní strany také výslovně berou na vědomí a souhlasí s tím, že ani zkoušející ani žádné osoby podílející se na provádění klinického hodnocení nemají nárok na zařazení do pobídkových, zaměstnaneckých, důchodových či jiných pojistných programů a pobídek zadavatele.	j) For the avoidance of doubt the Principal Investigator and/or the Institution is responsible for providing any and all compensation, benefits and/or insurance to the investigational staff. It is also understood and expressly acknowledged that the Investigator and the investigational staff are not eligible to participate in, nor are they eligible for coverage under, any of the Sponsor's benefit plans, programs, employment policies, procedures or workers compensation insurance.
k) Smluvní strany se dohodly, že tato PŘÍLOHA B je nedílnou součástí této smlouvy, podle které se řídí platební kalendář pro výplatu odměn v souvislosti s touto smlouvou. Výplata odměn bude probíhat v souladu s ustanovením této PŘÍLOHY B s tím, že poslední odměna bude vyplacena až poté, co zdravotnické zařízení splní všechny své povinnosti dle ustanovení této smlouvy a všech jejích příloh. Hlavní zkoušející bere na vědomí a souhlasí, že odměna, kterou hlavní zkoušející a/nebo zdravotnické zařízení získává na základě této smlouvy žádným způsobem nesmí ovlivnit jeho úsudek, rady a léčebné postupy vůči pacientům. Smluvní strany se dohodly, že níže uvedený příjemce odměny je jediným příjemcem odměny pro účely této smlouvy.	k) The parties agree that this EXHIBIT B is part of the Agreement clarifying the payment schedule associated with this Agreement. Payments shall be made in accordance with the provisions set forth in this EXHIBIT B, with the last payment being made after the site completes all of its obligations under the Agreement and any exhibits thereto. The Principal Investigator acknowledges and agrees that his or her judgment with respect to his or her advice to and care of each subject is not affected by the compensation the site receives hereunder. The parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the

Veškeré odměny a platby na základě této smlouvy prováděné budou tedy vypláceny výhradně následujícímu příjemci odměny:	following payee:
PAYEE NAME: *(Please note that his should be a business name and must match the business name used to file for your tax EIN or other tax ID number)* **JMÉNO PŘÍJEMCE PLATBY:** *(Vezměte prosím na vědomí, že se musí jednat o obchodní jméno, které musí souhlasit s obchodním jménem, ke kterému se vztahuje vaše daňové číslo EIN nebo jakékoli jiné daňové číslo)*	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
PAYEE ADDRESS: **ADRESA PŘÍJEMCE ODMĚNY:**	U Nemocnice 499/2 128 08 Praha 2 Czech Republic CZ00064165
TAX ID NUMBER: *(Tax ID must exactly match the payee name indicated above)* **DAŇOVÉ IDENTIFIKAČNÍ ČÍSLO:** *(Toto daňové identifikační číslo musí patřit ke shora uvedenému obchodnímu jménu firmy*	Název účtu: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze [redacted]
[redacted]	[redacted]

(Jméno, telefonní číslo, e-mail)-mail address)	[redacted]

Zdravotnické zařízení má třicet (30) dnů od data, kdy Klinické hodnocení dokončí/bude z něj vyřazen poslední subjekt hodnocení (LSO) na vyřešení všech problémů a nejasností týkajících se výplaty odměn, které vznikly během provádění Klinického hodnocení.	Institution will have thirty (30) days from the Last Subject Out (LSO) date of the Study to resolve any payment discrepancies, which have arisen during the course of the Study.