

<p align="center">TRIPARTITE AGREEMENT To Clinical Trial PRONOMOS</p>	<p align="center">TŘÍSTRANNÁ DOHODA Ke Klinické Studii PRONOMOS</p>
<p align="center">between</p> <p>The Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint-Etienne, having its head office at Hôpital Bellevue - 42055 SAINT-ETIENNE cedex 2 - France, represented by its Director, Monsieur Frédéric Boiron, duly authorized for the purpose of this agreement,</p> <p>hereafter referred to as „<i>Sponsor</i>”,</p> <p>The Company FGK Clinical Research s.r.o. , ID No. 241 81 056 having its office at Polská 1283/18, 120 00 Praha 2, represented by its Managing Director Dr. Edgar Fenzl, appointed by the Sponsor with the authority to sign and execute on its responsibility this agreement in the name and on behalf of the Sponsor,</p> <p>hereafter referred to as „<i>CRO</i>“,</p> <p>and Karlovarská krajská nemocnice a.s., ID No. 263658804 with its office Bezručova 1190/19, 360 01 Karlovy Vary, Czech Republic represented by MUDr. Josef März, Chairman of the Board, MUDr. Jiří Hofmann, Vice Chairman of the Board</p> <p>hereafter referred to as „<i>Institution</i>”</p> <p>and MUDr. Miroslav Švec, [REDACTED]</p> <p>hereafter referred to as „<i>Investigator</i>“</p>	<p align="center">mezi</p> <p>Centre Hospitalier Universitaire (CHU) v Saint-Etienne, mající ústředí v Nemocnici Bellevue - 42055 SAINT-ETIENNE cedex 2 - Francie, zastupované ředitelem, panem Frédéricem Boironem, řádně pověřeným pro účely této dohody,</p> <p>nadále jako „<i>Zadavatel</i>”,</p> <p>Společnost FGK Clinical Research s.r.o., IČ: 24181056, se sídlem Polská 1283/18, 120 00 Praha 2, zastoupená jednatelem Dr. Edgarem Fenzlem, jmenovaná Zadavatelem s pravomocí podepsat a vykonat na svou vlastní odpovědnost tuto dohodu jménem a ve prospěch Zadavatele,</p> <p>nadále jako „<i>CRO</i>“,</p> <p>a Karlovarská krajská nemocnice a.s., IČ 263658804, se sídlem Bezručova 1190/19, 360 01 Karlovy Vary, Česká republika, zastoupená MUDr. Josefem Märzem, předsedou představenstva a MUDr. Jiřím Hofmannem, předsedou představenstva.</p> <p>dále jako „<i>Instituce</i>“</p> <p>a MUDr. Miroslav Švec, [REDACTED]</p> <p>nadále jako „<i>Zkoušející</i>“</p>
<p align="center"><u>PREAMBLE</u></p> <p>The CHU de Saint-Etienne as sponsor intends to undertake a clinical trial with the investigational product Rivaroxaban. The contracting parties (CRO, Institution and Investigator) will cooperate in this clinical trial. The study will be performed under direction of MUDr. Miroslav Švec who will be the responsible principal investigator in the centre, Therefore, the following agreement is concluded:</p>	<p align="center"><u>PŘEDMLUVA</u></p> <p>CHU v Saint-Etienne má jako zadavatel v úmyslu provést klinickou studii s výzkumným lékem Rivaroxaban. Smluvní strany (CRO, Instituce a Zkoušející) budou spolupracovat na této klinické studii. Studie bude provedena pod vedením MUDr. Miroslava Švece, který bude zodpovědným hlavním zkoušejícím centra. Z tohoto důvodu je uzavřena následující dohoda:</p>

<p>1. <u>SUBJECT OF AGREEMENT</u></p> <p>Subject of this agreement is the completion and documentation of the clinical study:</p> <p>A multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase IIIb study to assess the efficacy and safety of Rivaroxaban 10mg od versus Enoxaparin 4000 UI for VTE PROphylaxis in Non Major Orthopaedic Surgery. The PRONOMOS study</p> <p>According to the study protocol of the Sponsor for the PRONOMOS study, Version 1.6, dated on 19-OCT-2015. The study protocol provides the base of this agreement and may not be changed or amended except by mutual agreement and with the approval of the Sponsor (Amendments). The arrangements determined in the study protocol and in any approved amendment are substantial and binding.</p> <p>The Sponsor/CRO shall not enter into any separate agreement with the Investigator for the provision of the services which are already included in this agreement. This agreement does not cover intellectual services of consultancy unrelated with the conduct of the study, which may be carried out by the Investigator for the benefit of the Sponsor.</p>	<p>1. <u>PŘEDMĚT DOHODY</u></p> <p>Předmětem této dohody je dokončení a zdokumentování této klinické studie:</p> <p>Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie fáze IIIb pro zhodnocení účinnosti a bezpečnosti Rivaroxabanu 10mg jedenkrát denně oproti Enoxaparinu 4000 UI jako prevence žilní tromboembolie (VTE) u malých ortopedických operací. Studie PRONOMOS.</p> <p>V souladu s protokolem studie určeným Zadavatelem pro studii PRONOMOS, Verze 1.6 ze dne 19. října 2015. Studijní protokol tvoří základ této dohody a nesmí být změněn nebo upraven, s výjimkou v případě oboustranné dohody a schválení Zadavatelem (Dodatky). Plán určený v protokolu studie a v jakémkoliv schváleném dodatku je podstatný a zavazující.</p> <p>Zadavatel / CRO nevstoupí do žádné jiné dohody se Zkoušejícím na poskytování služeb, které jsou již zahrnuty v této dohodě. Tato dohoda se nevztahuje na intelektuální služby poradenství, netýkající se vedení studie, která může být provedena Zkoušejícím ve prospěch Zadavatele.</p>
<p>2. <u>LEGAL BASE</u></p> <p>This clinical study will be carried out in compliance with the Czech laws and regulations and according to the standards of Good Clinical Practice (GCP) enforceable in the Czech Republic where the Study is conducted and as defined in the harmonized ICH guideline (CPMP/ICH/135/95), the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council, dated on April 4, 2001, and the Directive 2005/28/EG of the Commission of the European Communities, dated on April 8, 2005.</p> <p>Furthermore, the recommendations of the World Medical Association on Biomedical Research, issued in 1964 in the Declaration of Helsinki, last revised in 2000 in Edinburgh (with additional clarifications in Washington 2002, Tokyo 2004 and Seoul 2008), apply as applicable in a respective country.</p>	<p>2. <u>PRÁVNÍ PODKLAD</u></p> <p>Tato klinická studie bude provedena v souladu s českými zákony a předpisy a podle norem Správné klinické praxe (Good Clinical Practice - GCP) vymahatelných v České republice, ve které je Studie vedena, a definovanými harmonizovanou směrnicí ICH (CPMP/ICH/135/95), směrnice 2001/20/EC Evropského parlamentu a Rady ze 4. dubna, 2001, a směrnice 2005/28/EG Komise Evropských společenství z 8. dubna, 2005.</p> <p>Krom toho platí doporučení Světové lékařské asociace na biomedicínský výzkum, vydané v roce 1964 v Helsinské deklaraci, naposledy revidované v roce 2000 v Edinburghu (s dodatečnými objasněními z Washingtonu v roce 2002, z Tokya v roce 2004 a Soulu v roce 2008),</p>

<p>Should any investigator be suspected of non-compliance therewith, Sponsor and Institution shall take immediate corrective action, which may include termination of sites/investigator's participation in the study.</p>	<p>podle potřeby v příslušné zemi.</p> <p>Pokud dojde k podezření, že kterýkoli Zkoušející nedodrží předpisy, Zadavatel a Instituce podnikne okamžité opravné kroky, které mohou vést k ukončení spolupráce se zkoušejícím na studii.</p>
<p>3. <u>QUALIFICATION OF THE STUDY SITE</u></p> <p>The Institution agrees to perform this clinical study and will cooperate with the Investigator and the designated study team, being employees of the hospital, for the purposes of the clinical study. The Institution will provide the hospital premises, equipment and materials which are appropriate for the performance of the study.</p> <p>The Investigator will provide evidence of his/her qualification by means of an up to date scientific curriculum vitae which certifies adequate experience in carrying out clinical trials. Well trained personal will be appointed to the study team only. The Investigator is obliged to perform the procedures required by the study protocol either him/herself or to delegate them to qualified personal. The Investigator will instruct the staff involved according to the study protocol and with reference to legal requirements. Personal data sheets must be provided to Sponsor for all team members with responsible function in the conduction of this study, trainings on study conduct are to be documented appropriately.</p> <p>The patient population of the Institution comprises an adequate number of patients with the indication required by the study protocol and the Investigator will be free to offer participation to patients suitable for recruitment.</p>	<p>3. <u>KVALIFIKACE MÍSTA KLINICKÉHO HODNOCENÍ</u></p> <p>Instituce souhlasí s provedením této klinické studie a bude spolupracovat se Zadavatelem a studijním týmem, pracovníky nemocnice, pro účely této klinické studie. Instituce poskytne nemocniční prostory, vybavení a materiál, které jsou vhodné pro provedení studie.</p> <p>Zkoušející poskytne důkaz o své kvalifikaci pomocí aktualizovaného vědeckého životopisu, který potvrzuje odpovídající zkušenosti ve vedení klinických studií. Pouze správně školený personál bude jmenován do studijního týmu. Zkoušející je povinen provádět postupy požadované protokolem studie nebo je povinen je delegovat na kvalifikovaný personál. Zkoušející poučí pracovníky zapojené podle protokolu studie a s odkazem na právní požadavky. Osobní spisy všech členů týmu s odpovědnou funkcí ve vedení studie musí být poskytnuty Zadavateli, všechna školení ohledně vedení studie musí být řádně zdokumentována.</p> <p>Instituce obsahuje dostatečný počet pacientů s indikací požadované protokolem studie a bude na Zkoušejícím, aby nabídl účast pacientů vhodných pro nábor.</p>
<p>4. <u>CLINICAL RESEARCH ORGANISATION</u></p> <p>Assistance and support in the management of this clinical trial will be provided by the following Clinical Research Organisation (CRO) authorised by the Sponsor:</p> <p style="text-align: center;">PSN Research Calle Rufino González 14, Esc. 1ª-2ªD 28037 Madrid</p>	<p>4. <u>KLINICKÁ VÝZKUMNÍ ORGANIZACE</u></p> <p>Pomoc a podpora ve vedení klinického hodnocení budou poskytnuty následující Klinickou výzkumnou organizací (CRO) oprávněnou Zadavatelem:</p> <p style="text-align: center;">PSN Research Calle Rufino González 14, Esc. 1ª-2ªD 28037 Madrid</p>

<p style="text-align: center;">SPAIN +34 91 375 69 30</p> <p>and/or by its local subcontractor</p> <p style="text-align: center;">FGK Clinical Research s.r.o. Polská 18 120 00 Praha 2 Czech Republic</p> <p>hereafter called CRO.</p>	<p style="text-align: center;">SPAIN +34 91 375 69 30</p> <p>a/nebo jejím místním smluvním partnerem</p> <p style="text-align: center;">FGK Clinical Research s.r.o. Polská 18 120 00 Praha 2 Česká republika</p> <p>nadále jako CRO .</p>
<p>5. <u>TIME SCHEDULE</u></p> <p>Patient recruitment is planned to start in the Q3 2016. Duration of treatment will be from 2 weeks up to 12 weeks followed by 1-month safety follow up period. The end of the clinical part of the study is expected in the Q4 2017.</p>	<p>5. <u>ČASOVÝ PLÁN</u></p> <p>Začátek náboru pacientů je plánován na 3. čtvrtletí (Q3) 2016. Trvání léčby bude od 2 týdnů až po dobu 12 týdnů následované jednoměsíčním bezpečnostním sledovacím obdobím. Konec klinické části studie se očekává ve 4.čtvrtletí (Q4) 2017.</p>
<p>6. <u>PRECONDITIONS FOR STUDY START</u></p> <p>Precondition for the start of the study is the approval of the project by the competent authority (the State Institute for Drug Control) which will be applied by, and for which completeness and correctness as well as for the correctness of all further legal documentations for the implementation for the study, is responsible the CRO. Patient recruitment in the centre may only start on condition that the competent ethics commission has given its favourable opinion to the clinical study and the Institution's/Investigator's participation.</p> <p>Where necessary CRO will support the Institution /Investigator in the application procedure for the ethic commission's opinion and notifications to the authorities concerned on participation of the Institution/Investigator as required by the law regulations of the Czech Republic.</p> <p>CRO will not deliver any study medication to the study site unless confirmation is available that the above mentioned demands are met.</p> <p>6.1 Ethics Commission</p> <p>CRO will provide all documents needed for submission to the appropriate ethics commission. If</p>	<p>6. <u>PŘEDPOKLADY PRO ZAHÁJENÍ STUDIE</u></p> <p>Předpokladem pro zahájení studie je schválení projektu příslušným úřadem (Státním ústavem pro kontrolu léčiv), o který požádá, a za jehož úplnost a správnost, stejně jako za správnost všech dalších zákonných podkladů pro realizaci studie, odpovídá CRO. Nábor pacientů může v centru začít pouze v případě, že příslušná etická komise udělila kladné stanovisko ohledně klinické studie a účasti Instituce/Zkoušejícího.</p> <p>V případě potřeby podpoří CRO Instituci /Zkoušejícího při podání žádosti o stanovisko etické komise a při odesílání oznámení příslušným o účasti Instituce /Zkoušejícího, jak vyžadují právní předpisy České republiky.</p> <p>CRO nedoručí studijní léky na studijní místo, dokud výše uvedené požadavky nebudou splněny.</p> <p>6.1 Etická komise</p> <p>CRO poskytne veškeré dokumenty potřebné pro podání žádosti odpovídající etické komisi. Pokud</p>

<p>accepted by the ethics commission, CRO will apply for the ethics committee's opinion on behalf of the Investigator and pass the procedures.</p> <p>In case the ethics commission raises any objections against the subject or any procedures of the planned study, the contracting parties will discuss and propose modifications which meet the concerns of the ethics commission as well as the objectives of the study.</p> <p>The study may not start in the centre unless written evidence of approval of the appropriate ethics commission is available.</p> <p>The ethics commission must be informed on each modification and/or additional statement concerning the study protocol (amendments). CRO will provide all necessary documentation and will assist the Investigator in submission of any amendment or will inform the ethics commission directly, if accepted by the ethics commission.</p> <p>6.2 Notification of the Authority(ies)</p> <p>CRO will apply for study authorisation at the competent health authority and, if applicable, notify other authorities concerned on participation of the Investigator/the study site as required by local regulations and where necessary in agreement with Investigator.</p> <p>The Investigator will be informed in writing about the notifications done by CRO. The study may not start unless all needed approvals/confirmations by the authority(ies) are available.</p> <p>The responsible authorities may perform an inspection of the study site to verify the correct conduct of the study.</p>	<p>budou přijaty etickou komisí, CRO zažádá jménem Zkoušejícího etickou komisí o její stanovisko a vyhoví jejím postupům.</p> <p>V případě, že etická komise vznesne jakékoliv námitky oproti předmětu nebo jakýmkoliv postupům plánované studie, smluvní strany projednají a navrhou úpravy, které splní jak podmínky etické komise, tak i cíle studie.</p> <p>Studie nesmí začít v centru dokud nebude k dispozici písemný důkaz o souhlasu příslušné etické komise.</p> <p>Etická komise musí být informovaná ohledně každé úpravy a/nebo dalšího stanoviska souvisejícího s protokolem studie (dodatky). CRO poskytne veškerou dokumentaci a bude asistovat Zkoušejícímu v podání veškerých změn nebo bude přímo etickou komisí informovat, pokud to bude pro etickou komisí přijatelné.</p> <p>6.2 Oznámení úřadům</p> <p>CRO zažádá o povolení studie na příslušném zdravotnickém úřadu, a pokud je potřeba, obeznámí další úřady, kterých se týká účast Zkoušejícího /studijního místa, jak je vyžadováno místními předpisy a v případě potřeby se souhlasem Zkoušejícího.</p> <p>Zkoušející bude informován v písemné formě ohledně oznámení provedených CRO. Studie nesmí začít dokud nejsou k dispozici všechny potřebná schválení/potvrzení úřady.</p> <p>Odpovědné úřady mohou provést inspekci místa provedení klinického hodnocení, aby ověřily správnost vedení studie.</p>
<p><u>7. PATIENT INFORMATION AND INFORMED CONSENT FORM</u></p> <p>The Investigator will inform the patients and obtain their consent to participate in the study in accordance with the law regulations of the Czech Republic and the recommendations of GCP. It will include information about the nature, significance and consequences of the study, its expected duration, and the potential benefits and risks of study participation.</p>	<p><u>7. INFORMACE PRO PACIENTY A INFORMOVANÝ SOUHLAS</u></p> <p>Zkoušející bude informovat pacienty a získá jejich souhlas s účastí ve studii v souladu s právními předpisy ČR a doporučením GCP. Ten bude také obsahovat informace ohledně povahy, významu a následků studie, její předpokládané trvání a možné přínosy a rizika účasti na studii. Informace by také měla zmínit zacházení s</p>

<p>The information should also refer to the handling of clinical data which will be collected of the patient in the course of the study.</p> <p>The patient's consent to participate will be documented on the informed consent form prior to his/her inclusion into the study. No study related examinations may be performed unless a patient has given his/her written informed consent before. For patients who have not been informed and/or have not given their written informed consent, neither CRO nor Sponsor will take any responsibility.</p> <p>The Investigator will enter the patient's study participation in the medical records/medical file, hand out a copy of the written patient information and the informed consent form to the patient and inform the general practitioner and other attending physicians if the patient agrees to that.</p>	<p>klinickými údaji o pacientovi, které budou získány v průběhu studie.</p> <p>Souhlas pacienta s účastí na studii bude dokumentován v podobě informovaného souhlasu před zařazením do studie. Žádná vyšetření související se studií nesmí být provedeny, dokud pacient neposkytne písemný informovaný souhlas. Za pacienty, kteří ještě nebyli informováni a/nebo neposkytlí písemný informovaný souhlas, nebude brát CRO ani Zadavatel žádnou zodpovědnost.</p> <p>Zkoušející založí účast pacienta na studii do lékařské zprávy/spisu, poskytne pacientovi kopii informace pro pacienty a informovaného souhlasu, a informuje praktického lékaře a další ošetřující lékaře, pokud s tím bude pacient souhlasit.</p>
<p>8. <u>PATIENT INSURANCE</u></p> <p>For all patients included in the study an insurance cover will be affected in accordance with the legal regulations. An insurance certificate and conditions will be provided to the Investigator prior to start of patient recruitment.</p> <p>Before the beginning of the clinical trial, the Sponsor is obligated to arrange the insurance on the basis of which any harm will be paid that would result from the conduct of the clinical trial. The insurance certificate is an appendix of this agreement as its integral part.</p> <p>Insurance coverage refers to all patients participating in the study and to any health damages caused by the applied medication or by procedures performed on the body of the insured person in connection with the clinical study.</p> <p>The Investigator will inform all patients about their obligations arising from the general insurance conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. During the course of the clinical study, the patient must inform the Investigator about any other medical treatment he/she undergoes. 	<p>8. <u>POJIŠTĚNÍ PACIENTA</u></p> <p>U všech pacientů zařazených do studie bude zajištěno pojistné krytí v souladu s právními předpisy. Pojistný certifikát a podmínky budou poskytnuty Zkoušejícímu ještě před začátkem náboru pacientů.</p> <p>Zadavatel je povinen před zahájením klinické studie sjednat pojištění, na jehož základě bude hrazena veškerá újma, která by vznikla v důsledku provádění klinické studie, přičemž certifikát o tomto pojištění je přílohou této smlouvy jako její nedílná součást.</p> <p>Pojistné krytí se vztahuje na všechny pacienty účastníci se studie a veškerá poškození zdraví způsobené podanými léky nebo procedurami provedenými na těle pojištěné osoby ve spojení s klinickou studií.</p> <p>Zkoušející bude informovat všechny pacienty ohledně jejich závazků plynoucích ze všeobecných pojistných podmínek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. V průběhu klinické studie, pacient musí informovat Zkoušejícího ohledně dalších lékařských ošetření, která podstoupí.

<p>2. Any health injuries which may be a consequence of the study must be notified immediately to the insurance company.</p> <p>Additionally the investigator will hand out a copy of the insurance conditions if requested by local law. The Investigator is obliged to notify immediately any suspicious injuries/claims to the Sponsor's project manager.</p>	<p>2. Veškerá poškození zdraví mohou být důsledkem studie, musí být okamžitě oznámeny zdravotní pojišťovně.</p> <p>Zkoušející navíc poskytne kopii pojistných podmínek, pokud je to vyžadováno místními zákony. Zkoušející je povinen ihned ohlásit veškerá podezřelá zranění/nároky projektovému manažerovi Zadavatele.</p>
<p>9. <u>SERIOUS ADVERSE EVENTS</u></p> <p>Serious adverse events (SAEs) experienced in the course of the study need to be evaluated without delay in the interest of the study patients. Therefore, the Investigator must notify such events immediately to the responsible representative of the CRO and to the Sponsor's Drug Safety Officer. Further procedures, the definition of SAE, details on notification, including communication data are specified in the study protocol.</p>	<p>9. <u>ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY</u></p> <p>Závažné nežádoucí účinky (SAEs), ke kterým dojde v průběhu studie, je nutno v zájmu pacientů studie bez odkladu posoudit. Proto musí Zkoušející tyto události okamžitě oznámit zodpovědnému zástupci CRO a Drug Safety Officer Zadavatele. Další postupy, definice SAE, podrobnosti ke hlášení, včetně údajů pro komunikaci, jsou specifikována ve studijním protokolu.</p>
<p>10. <u>LIABILITY</u></p> <p>The Sponsor assures the Institution, the Investigator and the subordinated personal involved the release of any claims (incl. lawyer's fee if justified) raised by patients participating in the study, or their representatives, third persons or legal successors, for any health injury (subsequent damages included), death, or loss of property in consequence or connection with the study procedures. No demand on release will be admitted in case of intentional and negligent violation of obligations agreed to in this contract or of written instructions of the Sponsor.</p>	<p>10. <u>ODPOVĚDNOST</u></p> <p>Zadavatel zajistí Instituci, Zkoušejícímu a podřízeným zapojeným do studie osvobození od veškerých nároků (včetně poplatků za právníka, je-li to odůvodněno), které byly vzneseny pacienty, kteří se účastní studie, jejich zástupci, třetími osobami nebo právními zástupci, z důvodu jakéhokoli poškození zdraví (včetně následné škody), smrti nebo ztráty majetku v důsledku nebo související se studijními postupy. V případě úmyslného nebo nedbalého porušení povinností schválených v této smlouvě či v písemných instrukcích od Zadavatele nebude požadavek osvobození uznán.</p>

<p>11. <u>MONITORING/AUDITS/INSPECTIONS</u></p> <p>The Institution and the Investigator consent to regular visits by authorized staff of CRO (Clinical Research Associates, CRAs). A reasonable amount of time will be set aside by the Investigator for these visits which will be announced to the parties in advance and will be conducted in a manner not to interfere with the operations of the Institution. The CRAs will be authorized to view the clinic, practice and laboratory facilities during their visits. They will check the data entered in the electronic case report forms (eCRFs), which should reflect the current status of the clinical study for every single patient. They will compare these entries with the original data in the medical records of the patient to validate the findings (source data verification). For this purpose the Institution/Investigator will allow access to the patient's medical file.</p> <p>Such controls may also be performed within the scope of an audit initiated by the Sponsor or an inspection by the representative of a local or foreign authority. Normally audits or inspections are carried during the study, but they may also be demanded by the regulatory authorities after completion of the clinical trial. The Institution/Investigator is obliged to inform the CRO promptly of any notification of an inspection by the regulatory authorities. Provided it has been informed at least fifteen days prior to the intervention on the premises of the identity of the auditor, the dates of the audit and its content, the Institution and the Investigator undertake to assist the CRO in the proper conduct of any audit or inspection, on the study that is the subject matter of this agreement, in accordance with all the statutory provisions governing Good Clinical Practice.</p> <p>Prior to enrolment in the study, each patient must be informed and give his/her consent that representatives of CRO, Sponsor or the regulatory authorities will be authorised to review his/her medical file. All persons who obtain knowledge of medical data are subject to professional secrecy.</p>	<p>11. <u>MONITOROVÁNÍ/AUDITY/INSPEKCE</u></p> <p>Instituce a Zkoušející souhlasí s pravidelnými návštěvami oprávněnými zaměstnanci CRO (Clinical Research Associates, CRAs). Pro tyto návštěvy, které budou stranám v dostatečném předstihu oznámeny a realizovány tak, aby nenarušovaly provoz Instituce, bude předem stanoveno přiměřené množství času Zkoušejícím. CRAs budou mít během svých návštěv oprávnění vidět kliniku, ordinaci a laboratorní vybavení. Budou kontrolovat data zadaná v elektronickém záznamu subjektu hodnocení (electronic case report forms, eCRFs), které by měly odrážet aktuální stav klinické studie každého pacienta. Budou porovnávat zápisy s originálními daty v lékařských záznamech pacienta (ověření zdrojových dat). Pro tento účel bude Institucí/Zkoušejícím umožněn přístup k lékařskému záznamu pacienta.</p> <p>Podobné kontroly mohou být také provedy v rámci auditu, který je iniciován Zadavatelem, nebo inspekce, zástupcem místních nebo zahraničních úřadů. Obvykle jsou audity a inspekce prováděny během studie, ale mohou být také vyžadovány regulačními úřady po dokončení klinické studie. Instituce/Zkoušející je povinnen ihned informovat CRO o veškerém oznámení o inspekci plánované regulačními orgány. Za předpokladu, že Instituce/Zkoušející byl informován o totožnosti auditora, datu a obsahu auditu alespoň 15 dní předem zavazuje se pomáhat CRO řádnému průběhu jakéhokoli auditu nebo inspekce, na studii, která je předmětem této dohody, v souladu se všemi platnými právními předpisy, jimiž se řídí správné klinické praxe.</p> <p>Před zařazením do studie musí být každý pacient informován a musí poskytnout souhlas, že zástupci CRO, Zadavatel nebo regulační úřady budou oprávněni přezkoumávat jejich zdravotní údaje. Všechny osoby, které získají znalosti o medicínských údajích, jsou vystaveny mlčenlivostí (lékařské tajemství).</p>
<p>12. <u>STUDY DOCUMENTS AND STUDY MEDICATION</u></p> <p>The Sponsor will provide the Institution/Investigator</p>	<p>12. <u>STUDIJNÍ DOKUMENTY A STUDIJNÍ LÉKY</u></p> <p>Zadavatel poskytne Instituci/Zkoušejícímu</p>

<p>with the test drug, the active comparator and matching placebo. The packaging will be prepared in order to ensure the double-blinding. CRO will provide the Investigator with the complete supplies for documentation, relevant records compiled during the trial and other material needed. At the end of the study, all documentation and (residual) material delivered to the study site must be returned to the CRO.</p> <p>The Institution will enable the Investigator to store the medication at a safe place during the study. The Investigator is obliged to accurately document dispense/administration and the return of the study medication on the respective forms provided therefore. The study medication may not be used for purposes outside the remit of the protocol. Unused medication will be returned to CRO after study termination.</p> <p>The unblinding procedure via the eCRF should be used by the Investigator only in case of emergency. If any code is broken, it must be documented and explained by the Investigator.</p>	<p>společně s testovaným lékem i aktivní komparátor a vhodné placebo. Obal bude připraven tak, aby bylo zajištěno dvojité zaslepení studie. CRO poskytne Zkoušejícímu všechno potřebné pro dokumentaci a spis zkoušejícího s dokumenty nezbytnými pro studii a pro další příslušné spisy shromážděné během studie. Na konci studie musí být veškerá dokumentace a studijní materiál, který byl doručený na místo studie, vráceny CRO.</p> <p>Instituce umožní Zkoušejícímu během studie uskládat léky na bezpečném místě. Zkoušející je povinen správně dokumentovat rozdělení/podání a vrácení studijních léků s příslušnými formuláři, které k tomu byly předem poskytnuty. Studijní léky nesmí být používány pro účely nespádající do působnosti protokolu. Po ukončení studie musí být nepoužité léky vráceny do CRO.</p> <p>Odslepení přes eCRF musí být Zkoušejícím použito jen v případě nouze. Pokud dojde k porušení jakéhokoli kódu, musí to být Zkoušejícím zdokumentováno a vysvětleno.</p>
<p>13. ARCHIVING</p> <p>At end of the study a CD Rom containing the completed eCRFs and other essential study documents must be retained by the Institution for a period of at least 15 years (if not agreed otherwise and in any case until 2 years after elapse of the last approval of a marketing application for the investigational product in a country of the ICH region, or longer, if required by the regulatory authority).</p> <p>Documents facilitating the identification of the study patients must be retained for at least 15 years after the end or the premature termination of the study. The medical files and other original records must be retained for the longest time possible at the Institution, but not less than 15 years.</p> <p>The Institution will enable the Investigator to archive the study documentation within its premises for the required period.</p>	<p>13. ARCHIVACE</p> <p>Na konci studie musí Instituce uchovávat CD Rom obsahující vyplněné eCRFs a ostatní základní studijní dokumenty po dobu nejméně 15 let (není-li do 2 let dohodnuto jinak, a v každém případě po uplynutí poslední schválení registrace hodnoceného přípravku v zemi regionu ICH, nebo déle, pokud to vyžaduje regulační úřad).</p> <p>Dokumenty usnadňující identifikaci pacientů musí být uloženy po dobu alespoň 15-ti let po ukončení nebo předčasném ukončení studie. Lékařské záznamy a další originální údaje musí být uchovány po nejdéle možnou dobu v Instituci, ale ne méně než 15 let.</p> <p>Instituce umožní Zkoušejícímu archivovat ve svých prostorách studijní dokumentaci po požadovanou dobu.</p>

<p><u>14. INFORMATON ON THE INVESTIGATIONAL PRODUCT</u></p> <p>CRO will deliver an up to date “Summary of Product Characteristics” for the test drug and the active comparator to the Investigator in order to provide current knowledge on the investigational products. It includes the results of the pharmacological and toxicological investigations.</p>	<p><u>14. INFORMACE OHLEDNĚ VÝZKUMNÉHO PRODUKTU</u></p> <p>CRO doručí Zkoušejícímu aktualizovaný “Souhrn údajů o přípravku” pro testovaný lék a aktivní komparátor, aby poskytl aktuální znalosti na zkoumané produkty. Obsahuje výsledky farmakologických a toxikologických vyšetření.</p>
<p><u>15. PATIENT DATA AND DATA PROTECTION</u></p> <p>The Institution will provide in accordance with generally binding law regulations, at any time, upon request of the Investigator, CRO or Sponsor the documentation concerning patients enrolled to the study insofar as it is necessary for a correct performance of the study.</p> <p>On the eCRFs which will be used for evaluation of the clinical study, patient data will be documented in anonymous form only, i.e. without naming the patient. The name of the patient as well as other person-related data will not be published by Institution/Investigator nor by CRO or Sponsor.</p> <p>The clinical data recorded during the clinical study may be transmitted for scientific evaluation or inspection to the Sponsor, the Sponsor’s representative (CRO), the study committees and to governing health authorities. The data will be transmitted and stored in anonymous form.</p> <p>The Investigator will be responsible to inform the patients about these procedures. Patients who do not consent to the transmission of their anonymous data as described may not be included into the study.</p> <p>Should it be necessary for medical reasons to identify the patient’s name in the course of the study, the identity of the patient will be access under condition of mandatory confidentiality (professional secrecy) of the Investigator, the Sponsor and CRO.</p> <p>If it is necessary to process and store personal data of patients because of imposed obligations or in order to meet extensive demands, organisational action will be</p>	<p><u>15. ÚDAJE O PACIENTECH A OCHRANA DAT</u></p> <p>Instituce kdykoli na požádání Zkoušejícího, CRO nebo Zadavatele poskytne v souladu s obecně závaznými právními předpisy dokumentaci ohledně zařazených pacientů do studie, pokud je to pro správné provádění studie nezbytné.</p> <p>V eCRFs, které budou použity pro vyhodnocení klinické studie, budou data pacientů zdokumentována pouze v podobě anonymního formuláře, tedy bez uvedení jména pacienta. Jméno pacienta, stejně jako další osobní údaje, nebude Institucí/Zkoušejícím ani CRO nebo Zadavatelem zveřejněno.</p> <p>Klinické údaje zaznamenané během klinické studie mohou být z důvodu výzkumného hodnocení nebo inspekce předány Zadavateli, zástupci Zadavatele (CRO), studijním komisím a správním úřadům ve zdravotnictví. Data budou předána a uchována v podobě anonymního formuláře.</p> <p>Zkoušející bude o těchto postupech informovat pacienty. Pacienti, kteří nebudou souhlasit se šířením svých anonymních dat, tak jak bylo popsáno, nesmí být zařazeni do studie.</p> <p>Pokud bude nutné z jakýchkoliv lékařských důvodů zjistit jméno pacienta v průběhu studie, totožnost pacienta bude zpřístupněna pod podmínkou dodržení povinné mlčenlivosti (služebního tajemství) Zkoušejícího, Zadavatele a CRO.</p> <p>Pokud je nutné zpracovat a uchovat osobní údaje o pacientech z důvodu uložených povinností nebo za účelem splnění požadavků, budou přijata</p>

<p>taken to prevent transmission to unauthorised third parties.</p> <p>Sponsor and CRO accept the responsibility to regard personal information about the investigator(s) and any other persons involved directly or indirectly in the clinical study as strictly confidential (e.g. curriculum vitae).</p>	<p>organizační opatření, aby se zabránilo přenosu neoprávněným třetím stranám.</p> <p>Zadavatel a CRO berou zodpovědnost za to, že osobní informace o zkoušejících a veškerých dalších osobách spojených přímo nebo nepřímo s klinickou studií jsou přísně důvěrné (např. životopis).</p>
<p><u>16. CONFIDENTIALITY/OWNERSHIP PUBLICATION OF RESULTS</u></p> <p>All information concerning the clinical study and the study medication must be treated as strictly confidential and may not be made accessible to third parties. The Investigator will ensure that other staff involved in the study will also keep strict confidentiality.</p> <p>The restrictions of confidentiality and nondisclosure pursuant to this Article shall survive the term of this Agreement and amendments hereto and thereto, and as long as the Confidential Information have not been disclosed.</p> <p>Until publication of results all findings from the study made available to the Institution/Investigator must be treated as strictly confidential.</p> <p>The results of the study shall be the whole and exclusive property of the Sponsor. It is free to use them as it deems fit.</p> <p>The Sponsor may file or procure the filing on its behalf or in behalf of any person who may substitute it, and on its behalf, any patent application relating to the results of the Research or which incorporates them in whole or in part, and more generally, protect them as it deems fit.</p> <p>The Institution/Investigator undertakes to provide the Sponsor or CRO with co-operation in order to ensure that the ownership of the results of the study could be vested to the Sponsor.</p> <p>The Institution/Investigator expressly agrees that the results of the Study shall be published exclusively under the coordination of the Sponsor so as to include the results of all participating centres in the publication. The Institution/Investigator undertakes</p>	<p><u>16. DISKRÉTNOST/VLASTNICTVÍ/ PUBLIKACE VÝSLEDKŮ</u></p> <p>S veškerými informacemi týkajícími se klinické studie a studijních léků musí být zacházeno jako s přísně důvěrnými a nesmí být zpřístupněny třetím stranám. Zkoušející zajistí, že i ostatní zaměstnanci zapojení do studie budou dodržovat přísnou diskrétnost.</p> <p>Omezení z důvodu utajení a nezveřejnění informací na základě tohoto Článku by měla zůstat i po uplynutí doby této Dohody a jejích dodatků, a to tak dlouho, dokud Důvěrné informace nebudou zveřejněny. Až do chvíle zveřejnění výsledků musí být zacházeno se všemi studijními objevy zpřístupněnými Institucí/Zkoušejícímu jako s přísně důvěrnými.</p> <p>Výsledky studie budou zcela a výlučně vlastnictvím Zadavatele. Mohou být použity, jak bude uznáno za vhodné.</p> <p>Zadavatel může založit nebo obstarat spis svým jménem nebo jménem jakékoliv osoby, která ho bude zastupovat, jakákoliv žádost o patent vztahující se k výsledkům výzkumu nebo, které obsahují z části či obecně, chránit tak, jak bude uznáno za vhodné.</p> <p>Instituce/Zkoušející se zavazuje poskytnout Zadavateli nebo CRO součinnost tak, aby vlastnictví výsledků studie mohlo být svěřeno Zadavateli.</p> <p>Instituce/Zkoušející výslovně souhlasí, že výsledky studie budou výhradně publikovány ve spolupráci se Zadavatelem, tak, aby byly v publikaci zahrnuty výsledky ze všech zúčastněných center.</p>

<p>not to publish any articles concerning the Study, whether scientific or not, without the written consent of the Sponsor, or to create any direct or indirect obstacles to the creation or processing of a marketing authorization dossier or a new indication concerning the product which is the subject of the Study.</p> <p>Requests for publication or communication should be made to the Sponsor by registered mail with confirmation of receipt. The Sponsor undertakes to reply thereto within a maximum period of 180 days. If the Investigator wishes to make a publication or a communication relating to the Study, the Sponsor may, if there are serious and valid grounds with respect to the scientific content of the communication which seem to require it, ask for certain modifications to be made, or for publication to be postponed for a maximum period of eighteen (18) months.</p> <p>The modifications may not in any event affect the scientific value of the publication/presentation.</p> <p><u>Inventions and „Know-how“</u> If in the course of the clinical study any patentable discoveries are made, the Sponsor must be informed. The Institution/Investigator will assist the Sponsor to obtain patents or other protected rights for all inventions, discoveries and improvements made during the study or in connection with it. The Institution/Investigator expressly agrees that the results of the clinical study performed under this agreement shall be and remain the property of Sponsor.</p>	<p>Instituce/Zkoušející se zavazuje, že nebude publikovat žádné články týkající se studie, ať vědecké či nikoli, bez písemného souhlasu Zadavatele, nebo vytvářet přímé nebo nepřímé překážky pro vytvoření nebo zpracování dokumentace o registraci nebo nové indikace týkající se produktu který je předmětem studie.</p> <p>Požadavky ohledně publikace nebo sdělení by měli být poslány Zadavateli doporučenou zásilkou s potvrzením o přijetí. Zadavatel se zavazuje, že na tyto požadavky odpoví maximálně do 180 dní. Pokud si Zkoušející přeje vydat publikaci nebo sdělení související se Studií, Zadavatel může požadovat, aby byly v případě, že jsou pro to vážné a pádné důvody vzhledem k vědeckému obsahu zprávy, která to vyžaduje, provedeny určité úpravy, nebo aby bylo vydání odloženo až na maximální dobu osmnácti (18) měsíců.</p> <p>Úpravy nesmí v žádném případě ovlivnit vědecký význam této publikace/prezentace.</p> <p><u>Objevy a „Know-how“</u> Zadavatel musí být informován, pokud budou v průběhu studie zjištěny jakékoliv patentovatelné objevy. Instituce/Zkoušející poskytne Zadavateli podporu pro získání patentů nebo jiných ochranných práv pro všechny vynálezy, objevy a zlepšení, které byly udělány během studie nebo ve spojení s ní. Instituce/Zkoušející výslovně souhlasí, že výsledky klinické studie provedené na základě této dohody budou a zůstanou vlastnictvím Zadavatele.</p>
<p><u>17. PREMATURE TERMINATION OF THE STUDY</u></p> <p>The competent authority may suspend or withdraw the approval for conduction of a clinical trial of its responsibility. In this case the clinical study may not be continued. The Sponsor will inform the Institution/Investigator immediately about such a decision of the authority and instruct the Investigator on treatment of patients still being in the study at the time of interruption or premature termination.</p>	<p><u>17. PŘEDČASNÉ UKONČENÍ STUDIE</u></p> <p>Odpovědné úřady mohou ze svého postavení pozastavit nebo odvolat souhlas s provedením klinické studie. V takovém případě nesmí klinická studie pokračovat. Zadavatel bude o tomto rozhodnutí úřadů okamžitě informovat Instituci/Zkoušejícího a poučí Zkoušejícího ohledně léčby pacientů, kteří se účastnili studie v době přerušování nebo předčasného ukončení.</p>

18. RENUMERATION

Provided that the study is performed in accordance with the study protocol and complete and evaluable documentation is supplied to CRO according to the predetermined time schedule, investigational fees of 1000 € will be paid by the Sponsor to the Institution and the Investigator per patient for whom the documentation is complete otherwise the fee will be proportionally decreased.

These fees of 1000 € maximum per completed patient include investigator's fee, but also any hospital over costs for study specific procedures and any other costs related to the study. No fees will be accepted for screen failures.

The investigational fees per patient will be 1000 € and distributed between the Investigator and the Institution so that the Institution is entitled to reimbursement of 30% and the Investigator is entitled to 70% of these fees. The amount of remuneration for each act within the trial is:

Screening/ Pre-treatment phase (V0):	150 EUR.
Baseline/Randomization (V1):	300 EUR
Hospital Discharge (V2):	150 EUR
Final assessment (V3):	300 EUR
Safety Follow-up Phone contact (V4):	100 EUR

The one-off fee which includes administrative fixed costs will be paid to the Institution by the Sponsor above the frame of the bonus before the trial starts and it will be together 897 € Sponsor undertakes to pay the revenue invoices issued for its attention by the Institution within a maximum of 45 days of receipt.

The fee for activities of the pharmacy – a lump sum payment of 50 € for every commenced 3 months of the clinical trial.

Services requested by the study protocol may not be invoiced to the patient's insurance carrier. In case of study protocol deviation which results in the patient's exclusion from evaluation (e.g., patient does not meet the inclusion/exclusion criteria, missing and/or

18. ODMĚNA

Pokud je studie provedena v souladu se studijním protokolem, úplná a zhodnotitelná dokumentace je dodána CRO podle předem určeného časového plánu, bude za strany Zadavatele Instituci a Zkoušejícímu vyplacena odměna ve výši 1000 € za každého pacienta, u kterého je dokumentace úplná, jinak bude odměna poměrně snížena.

Tyto odměny v maximální výši 1000 € pro každého dokončeného pacienta zahrnují odměnu pro zkoušejícího, ale také veškeré dodatečné nemocniční poplatky za specifické studijní postupy a veškeré další náklady související se studií. Žádné poplatky za screen failures nebudou vyplaceny.

Poplatek za pacienta bude 1000 € a bude rozdělen mezi Zkoušejícího a Instituci tak, že Instituce má nárok na úhradu 30% a Zkoušející má nárok na 70% této odměny. Výše odměny za jednotlivé úkony v rámci studie je:

Screening/ Předběžné vyšetření (V0):	150 EUR
Baseline/Randomizace (V1):	300 EUR
Propuštění z nemocnice (V2):	150 EUR
Finální posouzení (V3):	300 EUR
Následný bezpečnostní telefonát (V4):	100 EUR

Jednorázový paušální poplatek, jenž zahrnuje administrativní fixní výdaje, bude Instituci vyplacen Zadavatelem nad rámec odměny před zahájením studie a bude činit celkem 897 €. Zadavatel se zavazuje zaplatit plnění z poslané faktury nejpozději do 45 dnů od obdržení.

Poplatek za lékárenské činnosti – paušální platba za každé započaté 3 měsíce klinického hodnocení ve výši 50 €

Služby vyžadované studijním protokolem nesmí být fakturovány pojišťovně pacienta. V případě odchylky od studijního protokolu, která by měla za výsledek vyloučení pacienta z hodnocení (např.: pacient nesplňuje zařazovací/vylučovací

<p>implausible efficacy and safety data), no payment will be made for the respective patient.</p> <p>The amounts defined above will be paid to the Institution and to the Investigator on presentation of a revenue order or an invoice issued by the Institution at least once a year on the anniversary date of the signature of the agreement, on the basis of the information provided by the CRO (number of patients selected, number of patients included, visits and actions actually performed), after approval by the Institution to the bank account entered below.</p> <p>The revenue orders or invoices should mention the name of the Study (PRONOMOS), Invoicing number, VAT number, bank account details, detailed services and should be issued for the attention of the Sponsor (CHU de Saint-Etienne - Hôpital Bellevue - 42055 SAINT-ETIENNE cedex 2 - France), but for processing sent to <i>FGK Clinical Research s.r.o</i></p> <p>In case the Institution or Investigator is obliged to VAT: Please mention only the <u>net amount</u> on the invoice and provide additionally the following items on the invoice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ International VAT ID-No. of the Institution ○ Statement: "Within the Reverse-Charge System of the European Union VAT is payable by the recipient of the benefit. The tax is shifted to the beneficiary." <p>The Sponsor undertakes to pay the revenue orders or invoices issued for its attention by the Institution within a maximum of 45 days of receipt.</p> <p>The CRO undertakes to inform the Management of the Institution and Investigator of the completion of the Research and to communicate the information required to invoice (number of patients selected, number of patients included, visits and actions actually performed). The management of the Institution and Investigator shall carry out the final calculation of the amounts due on this basis and issue an invoice within a maximum of 12 months from receipt of the required information. For the purposes of this clause, the end of the Research shall mean the last visit of the last patient or healthy volunteer included to the Institution. The outstanding balance</p>	<p>kritéria, chybějící a/nebo nepravděpodobné údaje o účinnosti či bezpečnosti), nebude platba za příslušného pacienta provedena.</p> <p>Výše definované částky budou vyplaceny Instituci a Zkoušejícímu po předložení příkazu k úhradě nebo faktury vystavené Institucí nejméně jednou za rok k výročnímu datu podpisu smlouvy, na základě informací poskytnutých CRO (počet vybraných pacientů, počet zahrnutých pacientů, návštěvy a činnosti skutečně provedeny), po schválení Institucí, na níže uvedený bankovní účet.</p> <p>Příkaz k úhradě by měl uvést název studie (PRONOMOS), číslo faktury, DPH, detaily bankovního účtu, detailní služby a měl by být vydán pro Zadavatele (CHU de Saint-Etienne - Hôpital Bellevue - 42055 SAINT-ETIENNE cedex 2 - France), ale pro zpracování by měly být odeslány <i>FGK Clinical Research s.r.o</i></p> <p>V případě, že je Instituce nebo Zkoušející plátcem DPH: uveďte prosím pouze čistou částku na faktuře a uveďte další následující položky na faktuře:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mezinárodní DPH číslo Instituce ○ Prohlášení: "V rámci systému daňové povinnosti Evropské unie DPH odvádí příjemce dávky. Daň se přesunula na příjemce. " <p>Zadavatel se zavazuje zaplatit plnění z poslané objednávky nebo faktury, nejpozději do 45 dnů od obdržení.</p> <p>CRO se zavazuje informovat vedení Instituce a Zkoušejícího o dokončení výzkumu a sdělit informace potřebné k fakturaci (počet pacientů vybraných, počet pacientů zahrnutých, návštěvy a činnosti skutečně provedeny). Vedení Instituce a Zkoušející musí provést konečný výpočet dlužné částky na tomto základě, a vystavit fakturu nejpozději do 12 měsíců ode dne obdržení požadovaných informací. Pro účely tohoto ustanovení, se koncem Výzkumu rozumí poslední návštěvy posledního pacienta, nebo zdravého dobrovolníka v Instituci. Zůstatek se vyplátí po uzavření výzkumu po konečném</p>
--	---

shall be paid on closure of the Research after a final verification of the case report forms by the CRO.

The investigational fees for Institution will be transferred to the following bank account:

Account name	Karlovarská krajská nemocnice a.s.
Account number	35-0227290217/0100
IBAN number	CZ5901000000350227290217
Bank title	Komerční banka, a.s.
Bank address	Na Příkopě 33, Praha 1
City, ZIP, Country	Praha 1, 114 07, Czech Republic
Swift Code	KOMBCZPPXXX
Variable symbol	Invoice number

VAT obligation? yes

In case the Institution is obliged to pay value added tax (VAT) it will be compensated by the Sponsor provided that the invoice contains **all** of the following data.

- INSTITUTION has provided an invoice to attention of CHU de Saint-Etienne, but sent to FGK Clinical Research s.r.o. This invoice bears all items demanded by local national law.

If yes, please enter VAT-rate: 21%

If yes, please enter VAT-No.: CZ263658804

If VAT obligation is cancelled at any time, the Institution will inform the Sponsor and, if applicable, retribute the overpaid amount.

The investigational fees for Investigator will be transferred to the following bank account:

ověření formulářů záznamů ze strany CRO.

Odměna pro Instituci bude odeslána na následující bankovní účet:

Jméno účtu	Karlovarská krajská nemocnice a.s.
Číslo účtu	35-0227290217/0100
IBAN číslo	CZ5901000000350227290217
Banka	Komerční banka, a.s.
Adresa banky	Na Příkopě 33, Praha 1
Město, PSČ, stát	Praha 1, 114 07, Česká republika
Swift kód	KOMBCZPPXXX
VS	Číslo faktury

Plátce DPH? ano

V případě, že je Instituce povina platit daň z přidané hodnoty (DPH), bude to vykompenzáno Zadavatelem za předpokladu, že **všechny** následující údaje budou k dispozici.

- INSTITUCE poskytla fakturu *CHU de Saint-Etienne*, která byla odeslána *FGK Clinical Research s.r.o.*. Tato faktura obsahuje všechny položky požadované místními národními předpisy.

Pokud ano, uveďte DPH: 21%

Pokud ano, uveďte DIČ: CZ263658804

Pokud je povinnost DPH kdykoliv zrušena, bude Instituce informovat Zadavatele a v případě potřeby vrátí přeplatek.

Odměna pro Zkoušejícího bude odeslána na následující bankovní účet:

Jméno účtu	[REDACTED]	Jméno účtu	[REDACTED]
Account number	[REDACTED]	Číslo účtu	[REDACTED]
IBAN number	[REDACTED]	IBAN číslo	[REDACTED]
Bank title	[REDACTED]	Banka	[REDACTED]
Bank address	[REDACTED]	Adresa banky	[REDACTED]
City, ZIP, Country	[REDACTED]	Město, PSČ, stát	[REDACTED]
Swift Code	[REDACTED]	Swift kód	[REDACTED]
Variable symbol	[REDACTED]	VS	[REDACTED]

VAT obligation? no	Plátce DPH? ne
<p>In case the Investigator is obliged to pay value added tax (VAT) it will be compensated by the Sponsor provided that the invoice contains all of the following data.</p> <ul style="list-style-type: none"> • INVESTIGATOR has provided an invoice to attention of CHU de Saint-Etienne, but sent to FGK Clinical Research s.r.o. This invoice bears all items demanded by local national law. <p>If yes, please enter VAT-rate: If yes, please enter VAT-No.: If VAT obligation is cancelled at any time, the Investigator will inform the Sponsor and, if applicable, restate the overpaid amount.</p>	<p>V případě, že je Zkoušející povinen platit daň z přidané hodnoty (DPH), bude to vykompenzováno Zadavatelem za předpokladu, že všechny následující údaje budou k dispozici.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZKOUŠEJÍCÍ poskytl fakturu <i>CHU de Saint-Etienne</i>, která byla odeslána <i>FGK Clinical Research s.r.o.</i>. Tato faktura obsahuje všechny položky požadované místními národními předpisy. <p>Pokud ano, uveďte DPH: Pokud ano, uveďte DIČ: Pokud je povinnost DPH kdykoliv zrušena, bude Zkoušející informovat Zadavatele a v případě potřeby vrátí přeplatek.</p>
<p>If case of premature study termination in the Institution, remuneration will be based on the pro rata temporis schedule mentioned above.</p>	<p>V případě předčasného ukončení studie v Instituci, bude odměna založena na základě výše zmíněného plánu a rozdělena poměrným dílem</p>
<p>19. TERMINATION OF THE STUDY</p> <p>Patient recruitment for the study will be terminated after the statistically required sample size will have been reached. CRO will inform all study sites, as soon as this goal will be achieved.</p> <p>All contracting parties are entitled to cancel this agreement. The cancellation is effective on the day of</p>	<p>19. UKONČENÍ STUDIE</p> <p>Nábor pacientů do studie bude ukončen po dosažení statisticky požadované velikosti vzorku. CRO bude informovat všechny studijní místa, jakmile dojde k dosažení tohoto cíle.</p> <p>Všechny smluvní strany jsou oprávněny ukončit tuto dohodu. Zrušení vejde v účinnost v den</p>

<p>delivery of the announcement on cancellation to the other party. The reasons for cancellation are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If any of the contracting parties does not fulfil any provision of this agreement and does not repair the defective state in the period of thirty days from delivery of the request for correction, • If any of the parties makes a settlement with its creditors or if any of the parties is declared bankrupt, • If any of the parties loses its competency to act in this area, • When the risk for subjects of evaluation is higher than it was expected before, or • If all other related consents, permissions, agreements or exceptions are revoked, their validity suspended, or when no prolongation has been concluded. <p>In any other cases it is possible to terminate this agreement by an agreement or by a notice without giving any reasons. In this case the notice period shall be thirty days and shall commence the next day after the delivery of the notice to the other party.</p>	<p>doručení oznámení o ukončení druhé smluvní straně. Důvody zrušení mohou být následující:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud jakákoliv ze smluvních stran nesplní jakákoliv ustanovení uvedená v této dohodě a nenapraví tento vadný stav v období 30-ti dnů od doručení žádosti o opravu, • Pokud dojde k vypořádání jakékoliv ze smluvních stran s jejími věřiteli nebo pokud jakákoliv smluvní strana vyhlásí bankrot, • Pokud jakákoliv strana ztratí kompetence jednat v této oblasti, • Pokud je riziko pro subjekty hodnocení vyšší než se předpokládalo, nebo • Pokud jsou zrušena všechna další související povolení, oprávnění, dohody nebo jsou odvolány výjimky, jejich platnost je pozastavena nebo pokud jejich prodloužení nebylo posouzeno. <p>V kterémkoliv jiném případě je možné ukončit tuto smlouvu dohodou nebo výpovědí bez uvedení jakýchkoliv důvodů. V tomto případě bude výpovědní lhůta třicet dní, které započnou následujícím dnem po doručení výpovědi druhé straně.</p>
<p><u>20. APPLICABLE LAW – COMPETENT COURTS</u></p> <p>This agreement is subject to the Czech legal system and Czech law and any disputes arising from it will be dealt with by the Czech courts locally relevant to the Institution. In the case of disagreement on the construction or performance of this agreement, the Parties shall try to settle their dispute amicably. In case of dispute the Czech language version of this agreement has the priority.</p>	<p><u>20. PŘÍSLUŠNÉ PRÁVO – OPRAVNĚNÉ SOUDY</u></p> <p>Tato dohoda se řídí českým právním řádem a českými právními předpisy a případné spory z ní vyplývající budou projednány českými soudy místně příslušnými k sídlu Instituce.</p> <p>V případě rozporu ohledně výkladu či provedení této dohody, Smluvní strany se budou snažit vyřešit rozpor přátelsky. V případě sporu má aplikační přednost česká jazyková verze této smlouvy.</p>
<p><u>21. SEVERABILITY CLAUSE</u></p> <p>If any arrangement of this contract is or becomes ineffective, the effectiveness of other arrangement will not be affected. The ineffective arrangement will be replaced by another arrangement which is in accordance with the law and corresponds best to the intention of the one cancelled.</p>	<p><u>21. KLAUZULE ODDĚLITELNOSTI</u></p> <p>Pokud jakékoliv ujednání této smlouvy je nebo se stane neúčinným, účinnost dalších ujednání nebude tímto dotčena. Neúčinné ujednání bude nahrazeno jiným ujednáním, které je v souladu se zákonem a nejlépe odpovídá záměru ujednání, které bylo zrušeno.</p>

<p><u>22. FURTHER OBLIGATIONS</u></p> <p>By signature the Institution assures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - that sufficient time is granted to the Investigator and the study team to perform this study, - to instruct investigator to inform all his staff members immediately about each SUSAR report or safety issue he was informed about in the context of the study or its investigational products - that there is suitable personnel and suitable facilities are available to perform this study, - that assistance will be rendered to the Investigator in organisational, administrative, professional and any other matters connected with the performance of the study, - that the study will be conducted in accordance with the study protocol and in compliance with legal regulations and in line with the guidelines of Good Clinical Practice, - that the recommendations of the Declaration of Helsinki will be respected, - that no competing study is carried out contemporaneously, - that monitoring as well as source data verification will be accepted, - that Institution agrees to audits/inspections by representatives of the Sponsor /CRO or authorities. <p>By his/her signature the Investigator assures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to have read the clinical study protocol and its appendices and to recognize their contents as the base of clinical trial conduction, - to have sufficient time, suitable personnel and suitable facilities to perform this study, - to use all of his/her resources to reach the provisional enrolment of 20 patients, - not to participate in a competing study contemporaneously, - to complete appropriately, at first request, a financial disclosure form, - to collect all data in due time and to record and file them correctly and completely in the study 	<p><u>22. DALŠÍ UJEDNÁNÍ</u></p> <p>Podpisem se Instituce zaručuje, že:</p> <ul style="list-style-type: none"> - má udělen dostatek času poskytnutý Zkoušejícímu a studijnímu týmu k provedení této studie, - poučila Zkoušejícího, aby ihned informoval všechny své zaměstnance, o každém hlášeném SUSAR nebo otázkách bezpečnosti, o kterých byl informován v rámci studie nebo jeho hodnocných přípravků - má vhodný personál a vyhovující vybavení pro provedení studie, - bude poskytnuta pomoc Zkoušejícímu v organizačních, administrativních, odborných a dalších záležitostech spojených s prováděním studie, - studie bude prováděna v souladu se studijním protokolem a právními předpisy a podle pokynů Správné klinické praxe, - bude ctít doporučení Helsinské deklarace - nebude současně provádět konkurenční studii - bude akceptovat monitorace a ověřování zdrojových dat, - Instituce souhlasí s auditu/inspekci od zadavatele/CRO nebo regulačního úřadu <p>Svým podpisem Zkoušející zaručuje, že:</p> <ul style="list-style-type: none"> - přečetl si klinický studijní protokol s jeho doplňky a uznal jejich obsah jako základ k vedení klinického hodnocení, - má dostatek času, vhodný studijní tým a vhodné vybavení k provedení této studie, - použije všechny své prostředky k dosažení prozatímního zařazení 20 pacientů, - nebude současně provádět konkurenční studii - přiměřeně dokončí na první žádost financial disclosure form - získá veškeré údaje včas a zaznamená je správně a kompletně do studijních eCRF, - bude pracovat v souladu s právními předpisy
---	--

<p>eCRF,</p> <ul style="list-style-type: none"> - to work in compliance with legal regulations and according to the guidelines of Good Clinical Practice, - to respect the recommendations of the Declaration of Helsinki, - that neither he/she nor his/her study collaborators have been debarred by the FDA or any other competent authority, nor that they are currently, to the best of Investigator's knowledge, the subject of such a debarment proceeding. - To promptly notify Sponsor/CRO should he/she or any of his/her study collaborators become subject of such debarment proceeding - to accept the monitoring as well as the source data verification, - to inform the responsible person named in the study protocol immediately when a serious adverse event has occurred, - to inform all his staff members immediately about each SUSAR report or safety issue he was informed about in the context of the study or its investigational products - to have received a copy of the SmPCs and to be informed about their contents, - to sign the PRONOMOS study protocol, Version 1.6 dated on 16Oct2015 and to cooperate in this clinical study on the base of this document. 	<ul style="list-style-type: none"> - a podle pokynů Správné klinické praxe, ctít doporučení Helsinské deklarace, - ani on /ona nebo jeho/její spolupracovníci na studii nebyli vyloučeni FDA ani jinou další kompetentní autoritou nebo podle nejlepšího vědomí Zkoušejícího nejsou v této chvíli předmětem tohoto procesu vyloučení, - okamžitě vyrozumí Zadavatele/CRO v případě, že se on/ona nebo jeho/její spolupracovníci stanou předmětem takového procesu vyloučení. - bude akceptovat monitorace a ověřování zdrojových dat, - bude ihned informovat odpovědnou osobu zmíněnou ve studijního protokolu když se objeví závažný nežádoucí účinek, - bude ihned informovat všechny své zaměstnance, o každém hlášeném SUSAR nebo otázkách bezpečnosti, o kterých byl informován v rámci studie nebo jeho hodnocných přípravků - obdržel kopi SPC a že byl obeznámen s jeho obsahem - že podepíše protokol studie PRONOMOS, Verze 1.6 datované 16. října 2015 a bude spolupracovat na této klinické studii v souladu s tímto dokumentem.
<p><u>23. FINAL PROVISIONS</u></p> <p>This agreement shall take effect from the date of its signature and is concluded for the period of the study duration. Any changes of the agreement or any ancillary arrangements must be done in writing.</p>	<p><u>23. KONEČNÁ USTANOVENÍ</u></p> <p>Tato dohoda se stane platnou v den podepsání a je uzavřena po dobu trvání studie. Veškeré změny této dohody nebo ujednání musí být provedeny písemně.</p>

<p>In three originals.</p> <p><i>For the Institution</i></p> <p>-----</p>	<p>Ve třech originálech.</p> <p>Za Instituci</p> <p>-----</p>
<p><i>MUDr. Josef März, Chairman of the Board</i></p> <p>Executed in <i>Karlovy Vary</i>, on</p> <p>-----</p>	<p><i>MUDr. Josef März, předseda představenstva</i></p> <p>Provedeno v <i>Karlových Varech</i> dne</p> <p>-----</p>
<p><i>MUDr. Jiří Hofmann, Vice Chairman of the Board</i></p> <p>Executed in <i>Karlovy Vary</i>, on</p> <p>-----</p>	<p><i>MUDr. Jiří Hofmann, místopředseda představenstva</i></p> <p>Provedeno v <i>Karlových Varech</i> dne</p> <p>-----</p>
<p>For the Investigator</p> <p>-----</p>	<p>Za Zkoušejícího</p> <p>-----</p>
<p><i>MUDr. Miroslav Švec</i></p> <p>Executed in <i>Karlovy Vary</i>, on</p> <p>-----</p>	<p><i>MUDr. Miroslav Švec</i></p> <p>Provedeno v <i>Karlových Varech</i> dne</p> <p>-----</p>
<p>For the CRO on behalf of Sponsor</p> <p>-----</p>	<p>Za CRO jako zástupce Zadavatele</p> <p>-----</p>
<p><i>Dr. Gabriele Durr-Watzka, Attorney</i></p> <p>Executed in <i>Prague</i>, on</p>	<p><i>Dr. Gabriele Durr-Watzka, Prokurista</i></p> <p>Provedeno v <i>Praze</i> dne</p>