

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: XXXXXXXXXX
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

CLINICAL STUDY AGREEMENT

SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Protocol No: Keto-022-CP1 (“the
Protocol”)

Protokol č.: Keto-022-CP1 (“**Protokol**”)

Investigational medicinal product (“the
IMP”):

Hodnocený léčivý přípravek („Hodnocené
léčivo“):

Sponsor:

Zadavatel:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg
Germany/ Německo
Tax ID / DIČ: DE 812738852

acting by its legally authorized representative / jednající prostřednictvím svého zástupce:

hereinafter “the **Sponsor**”,

dále jen „**Zadavatel**“,

represented upon the power of attorney
(Appendix No. 3) given to:

zastoupený na základě plné moci (Příloha č.
3) udělené společnosti:

EastHORN Clinical Services in CEE Limited
Kyvelis 7, Office 102, P.C. 1087, Nicosia, Cyprus / Kypr
Court Registration Number: HE 253002
Tax ID / DIČ: CY10253002U

represented by Malgorzata Szerszeniewska, MD, Executive Head /zastoupená MUDr.
Malgorzata Szerszeniewska, jednatelem

And

a

CRO:

CRO:

EastHORN Clinical Services in CEE Limited
Kyvelis 7, Office 102, P.C. 1087, Nicosia, Cyprus / Kypr
Court Registration Number: HE 253002
Tax ID / DIČ: CY10253002U

represented by Malgorzata Szerszeniewska, MD, Executive Head / zastoupená MUDr.
Malgorzata Szerszeniewska, jednatelem

hereinafter “the **CRO**”,

dále jen „**CRO**“,

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: [REDACTED]
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

And a

Institution: **Zdravotnické zařízení:**

Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 59 Prague 4 – Krč
Czech Republic/ Česká republika
represented by [REDACTED] Director/ jednající: [REDACTED] ředitel
Tax ID No./ DIČ: CZ00064190

hereinafter “**the Institution**” dále jen “**Zdravotnické zařízení**“

And A

Principal Investigator: **Hlavní zkoušející:**

[REDACTED]
Address / Adresa: [REDACTED] Czech Republic / Česká republika
Date of Birth / Datum nar. [REDACTED]

hereinafter “**the Principal Investigator**” dále jen „**Hlavní zkoušející**“

The above defined parties have concluded in accordance with prov. no. 1746/2 of Act no. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended (hereinafter “Civil Code”), Act no. 378/2007 Coll., on Drugs and amendments of other related acts, as amended and prov. 12, section 2, Decree No. 226/2008 Coll., on Good Clinical Practice and detailed conditions for drug trials, as amended, this Clinical Study Agreement on evaluation of human medicinal drug (hereinafter “the Agreement”)

Výše uvedené smluvní strany uzavírají v souladu s ustanovením § 1746, odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, v platném znění (dále jen “Občanský zákoník”), zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, v platném znění a § 12, odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění, tuto Smlouvu o klinickém hodnocení humánního léčivého přípravku (dále jen “Smlouva”)

1. Subject and purpose of the Agreement

- a) The subject of this Agreement is the performance of a clinical trial of human medicinal drug “*Short-term metabolic effects of Ketosteril® supplemented low protein diet in pre-dialysis CKD patients. A randomized, controlled, open-labelled clinical trial*” (hereinafter “the Study”).
- b) The purpose of this Agreement is to stipulate terms and conditions for performance of the Study and to set forth rights and obligations for performance of the Study and processing of its results.

2. Place and time of performance of the Study

- (a) The Study will be conducted on the basis of the Approval issued by the State Institute for Drug Control (Appendix No. 1 of this Agreement) and Approval of the Ethics Committee for Multicentre Trials and Local Ethics Committee (Appendix No. 2 of this Agreement).
Treatment of subjects will be started only after receipt of all approvals by Ethics Committee, SÚKL and any other approval needed for start of the Study.
- (b) The Institution undertakes to conduct the Study at *Clinical-pharmacological unit, Vídeňská 800, Prague 4 Krč* (hereinafter “the Site”) led by the Principal Investigator. Performance of obligations of the Principal Investigator established by this Agreement shall be ensured by the Institution in the capacity of his/her employer within the labour law relations.
- (c) The enrolment of Study subjects

1. Předmět a účel Smlouvy

- a) Předmětem této Smlouvy je provedení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku „*Krátkodobé metabolické účinky Ketosterilu® jako doplňku ke stravě s nízkým obsahem bílkovin u pacientů s chronickým selháním ledvin před zařazením na dialýzu. Randomizované, kontrolované, otevřené klinické hodnocení*” (dále jen „Klinické hodnocení“).
- b) Účelem této Smlouvy je stanovit podmínky k provedení Klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh Klinického hodnocení a zpracování jeho výsledků.

2. Místo a čas provedení Klinického hodnocení

- (a) Klinické hodnocení bude provedeno na základě příslušného povolení vydaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (Příloha č. 1 této Smlouvy), souhlasu etické komise pro multicentrická klinická hodnocení a místní etické komise (Příloha č. 2 této Smlouvy).
Léčba subjektů hodnocení nebude zahájena, dokud nebudou obdrženy veškerá schválení etických komisí, souhlas SÚKL a jakákoliv jiná povolení potřebná k zahájení Studie.
- (b) Zdravotnické zařízení se zavazuje provést Klinické hodnocení v *Klinicko farmakologické jednotce, Vídeňská 800, Praha 4 Krč* (dále jen „Místo hodnocení“) pod vedením Hlavního zkoušejícího. Plnění povinností Hlavního zkoušejícího stanovených touto Smlouvou bude zajištěno Zdravotnickým zařízením, jakožto jeho zaměstnavatelem v rámci pracovněprávních vztahů.

(hereinafter “the Study subjects”) is presumed to start in beginning of 2017 and will end in first half of 2018 or earlier if the required number of Study subjects is achieved, whichever happens first. The Institution shall regularly inform the Sponsor and the CRO about the Study subjects enrolment progress, if not tracked in the web-based IT systems.

(c) Nábor subjektů Klinického hodnocení (dále jen „Subjekty hodnocení“) by měl podle předpokladu začít na začátku roku 2017 a skončit v prvním pololetí roku 2018 případně dříve, pokud bude dosaženo požadovaného počtu Subjektů hodnocení, a to podle toho, která skutečnost nastane dříve. O vývoji nábory Subjektů hodnocení je Zdravotnické zařízení povinno pravidelně informovat Zadavatele a CRO, pokud tak není učiněno webovým IT systémem.

3. Elementary conditions for performance of the Study

a) The Institution and the Principal Investigator shall conduct the Study in compliance with the applicable laws and regulations of the Czech Republic, including but not limited to, the Act on Drugs No. 378/2007 Coll., as amended and Act No. 372/2011 Coll., on health services, as amended., Decree No. 226/2008 Coll., specifying Good Clinical Practice and detailed conditions for drug trials, as amended by subsequent regulations. The Study will be carried out in compliance with the basic conditions and principles specified in the following documents:

- (i) Approval to conduct the Study issued by the State Institute for Drug Control and other institutions listed in Article 2 (a) hereof;
- (ii) Protocol and any amendments or supplements thereto;
- (iii) “Investigator Brochure” containing all currently known information about the IMP used for the Study and its features. The Brochure shall be delivered to the Principal Investigator by the CRO and shall be made a part of the Study documentation;
- (iv) all conditions specified in the Statement of the Principal Investigator;
- (v) the ICH Harmonized Tripartite

3. Základní podmínky provedení Klinického hodnocení

a) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející jsou povinni Klinické hodnocení provést v souladu s platnými právními předpisy České republiky, zejména zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb., v platném znění, a zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, v platném znění, vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění. Klinické hodnocení bude dále provedeno v souladu se základními podmínkami a principy stanovenými v následujících dokumentech:

- (i) povolení k provedení Klinického hodnocení vydaném Státním ústavem pro kontrolu léčiv a dalšími institucemi uvedenými ve článku 2 písm. (a) této Smlouvy;
- (ii) Protokolu a jeho dodatků nebo doplňcích;
- (iii) souboru informací pro zkoušejícího „Investigator Brochure“ obsahujícím všechny v současnosti známé informace o Hodnoceném léčivu použitém v rámci Klinického hodnocení a jeho vlastnostech. Soubor informací bude Hlavnímu zkoušejícímu dodán CRO a bude součástí dokumentace Klinického hodnocení;
- (iv) veškerých podmínkách stanovených

Guideline for Good Clinical Practice (“ICH Guidelines”).

v Prohlášení Hlavního zkoušejícího;
(v) Harmonizované tripartitní směrnici ICH-GCP pro správnou klinickou praxi („směrnice ICH“).

4. Obligations of the Institution and the Principal Investigator

The Institution and the Principal Investigator undertake:

- (a) to obtain the necessary number of Study subjects (see Article 5 (a) hereof) – meeting the inclusion and exclusion criteria specified in the Protocol in a timely manner in order to meet the Study schedule;
- (b) to conduct and supervise the Study at the Site;
- (c) to fully cooperate with the Sponsor and the CRO in the performance of the Study, including, without limitation, permitting Site visits, preparing and submitting Case Report Forms on a timely basis and providing access to Study Records;
- (d) to adhere to the Protocol during the Study and report any deviations from the Protocol to the CRO and to keep records of such deviations;
- (e) to guarantee that no member of the Study team for this Study (i) is under a contractual or other obligation or limitation that would be incompatible with their obligations under this Agreement; (ii) has a financial or other share in the CRO or Sponsor or a financial or other interest in the result of the Study that might influence its independent result;
- (f) The Principal Investigator is obliged to inform the CRO, the Sponsor or indicated party without delay in a way and within the limit defined by the Protocol or the Investigator’s Brochure

4. Povinnosti Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují:

- (a) zajistit nezbytný počet Subjektů hodnocení (viz. článek 5 písm. (a) této Smlouvy) vyhovujících kritériím pro zařazení a vyloučení uvedeným v Protokolu tak, aby byl dodržen časový plán Klinického hodnocení;
- (b) provádět a dohlížet na Klinické hodnocení v Místě hodnocení;
- (c) k plné součinnosti se Zadavatelem a CRO při provádění Klinického hodnocení, včetně povolení k návštěvám Místa hodnocení, k včasné přípravě a předložení záznamů Subjektů hodnocení (Case Report Form) a k poskytnutí přístupu k záznamům Klinického hodnocení;
- (d) dodržovat v průběhu Klinického hodnocení Protokol a nahlásit veškeré odchylky od Protokolu CRO a vést záznamy o těchto odchylkách;
- (e) zajistit, aby žádný člen týmu Klinického hodnocení (i) neměl smluvní nebo jiný závazek, který by byl neslučitelný s jeho povinnostmi podle této Smlouvy; (ii) neměl finanční nebo jiný podíl ve vztahu k CRO nebo Zadavateli ani finanční nebo jiný zájem na výsledku Klinického hodnocení, který by byl způsobilý ovlivnit jeho objektivní výsledek;
- (f) Hlavní zkoušející je povinen neprodleně hlásit CRO, Zadavateli nebo určené straně způsobem a ve lhůtě stanovené Protokolem nebo v souboru informací pro zkoušejícího každou závažnou nežádoucí příhodu, ke které dojde v průběhu

of any serious adverse event occurring in the course of the Study, except for the events designated by the Protocol or the Investigator's Brochure as events not requiring immediate notification. Further, the Principal Investigator and the Sponsor/CRO act in accordance with § 58 of the Act on Drugs No. 378/2007 Coll., as amended.

Klinického hodnocení, s výjimkou těch příhod, které Protokol nebo soubor informací pro zkoušejícího označují za příhody nevyžadující neprodlené hlášení. Dále Hlavní zkoušející a Zadavatel/CRO postupují v souladu s § 58 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění.

5. Study Initiation and Subject Enrollment

- (a) The anticipated/allowed number of Study subjects enrolled shall be [REDACTED], approx. [REDACTED] subjects are planned to be randomized. The enrollment shall be terminated upon reaching the desired total number of Study subjects.
- (b) Before enrolling each subject into the Study, the Principal Investigator shall obtain an approved Informed Consent signed by each Study subject. Template of informed consent form is an Appendix to this contract.
- (c) If requested by the Sponsor or the CRO, the Principal Investigator shall attend and participate in an Investigator's meeting or other initiation meeting, if the Principal Investigator receives a compensation for reasonable and necessary travel and lodging expenses incurred to attend such meeting(s). Receipts for expenses incurred to attend such meeting(s) must be submitted according to the instructions provided by the Investigator meeting organizer. Reimbursements will be provided within thirty (30) days of receiving relevant and approved detailed documentation of such expenses.

5. Zahájení Klinického hodnocení a nábor Subjektů hodnocení

- (a) Předpokládaný/schválený počet zařazených Subjektů hodnocení je [REDACTED], přibližně [REDACTED] subjektů má být randomizováno. Nábor bude ukončen po dosažení požadovaného celkového počtu Subjektů hodnocení.
- (b) Před zařazením každého Subjektu hodnocení do Klinického hodnocení musí Hlavní zkoušející získat schválený informovaný souhlas podepsaný Subjektem hodnocení. Vzor informovaného souhlasu subjektu hodnocení tvoří přílohu této smlouvy.
- (c) Bude-li to Zadavatel nebo CRO vyžadovat, zúčastní se Hlavní zkoušející schůzky zkoušejících nebo jiné zahajovací schůzky, a to za předpokladu, že Hlavní zkoušející obdrží přiměřené a nezbytné výdaje na cestu a ubytování spojené s účastí na takové schůzce (schůzkách). Účtenky vztahující se k takové schůzce (schůzkám) musejí být předloženy v souladu s poskytnutými pokyny organizátora schůzky. Úhrada bude poskytnuta do třiceti (30) dnů od doručení příslušné podrobné dokumentace těchto výdajů, jež bude předložena a schválena ve sjednaném rozsahu a ujednané podobě.

6. The IMP/ Supplies

- (a) The Sponsor, on a free-of-charge basis, shall supply directly or through the CRO, or another duly authorized agent of the Sponsor, the Institution and the Principal Investigator with the IMP described in the Protocol. The IMP shall be treated in accordance with par 19, section 1, subsection d) of Decree no. 226/2008 Coll., on Good Clinical Practice, as amended, Decree no. 84/2008 Coll., on Good Pharmaceutical Practice, and in compliance with instructions of the State Institute for Drug Control LEK-12 and shall be used solely in accordance with the Protocol and may not be used for any other purposes. The Institution shall comply with all laws and regulations governing the disposition and destruction of the IMP and any instructions from the CRO that are not inconsistent with such laws and regulations.
- (b) The Sponsor shall ensure the destruction of unused IMP at its own reasonable expense. The Sponsor / CRO will provide deliveries of the IMP to the pharmacy of the Institution to the address: Vídeňská 800, 140 59 Prague. The Institution will ensure that the responsible person of the pharmacy will take, check (e.g. for damage or whether any requirements for transportation have been met), confirm receipt of the shipment and store the IMP. The investigator or a person authorized by the Investigator will then take delivery of the IMP on the basis of an order form to the Site, where he/she takes full responsibility for it. The Sponsor / the CRO is obliged to notify the pharmacy about the shipment in advance either by email or telephone.

6. Hodnocené léčivo / Dodávky materiálu

- (a) Zadavatel poskytne zdarma přímo či prostřednictvím CRO, případně jiného řádně zmocněného zástupce, Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu Hodnocené léčivo popsané v Protokolu. S Hodnoceným léčivem bude nakládáno v souladu s § 19, odst. 1, písm. d) vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi, vyhláškou č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi v platném znění a dle pokynu SÚKL LEK-12 a bude použito výhradně v souladu s Protokolem a nesmí být užito k jiným účelům. Zdravotnické zařízení je povinno dodržovat veškeré právní předpisy a zákony, kterými se řídí nakládání s hodnocenými léčivy a jejich likvidace, a veškeré pokyny CRO, které nejsou s těmito právními předpisy v rozporu.
- (b) Zadavatel zajistí likvidaci nespotřebovaného Hodnoceného léčiva na své vlastní přiměřené náklady. Zadavatel / CRO bude poskytovat dodávky Hodnoceného léčiva do lékárny Zdravotnického zařízení na adresu: Vídeňská 800, 140 59 Praha Zdravotnické zařízení je povinno zajistit, aby odpovědná osoba lékárny Hodnocené léčivo převzala, zkontrolovala (pro případ poškození nebo zda byly splněny všechny požadavky na přepravu), potvrdila přijetí zásilky a Hodnocené léčivo uskladnila. Hlavní zkoušející nebo jím pověřená osoba převezme Hodnocené léčivo na základě objednávky na Místo hodnocení, kde je za něj plně zodpovědný. Zadavatel / CRO je povinen oznámit lékárně zásilku předem a to buď e-mailem nebo telefonicky.

- (c) The Sponsor shall provide the Institution and the Principal Investigator with study documentation, including the Investigator Brochure, the Protocol and a template of the Case Report Form (hereinafter “the CRF”).
- (d) All drug procedures need to be documented and held in the Study documentation.
- (e) The Sponsor/CRO shall provide the Institution and the Principal Investigator with following equipment:
- BCM monitor ([REDACTED]), purchase price [REDACTED] without VAT (hereinafter „equipment“).
- (c) Zadavatel poskytne Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu studijní dokumentaci, včetně souboru informací pro zkoušejícího, Protokolu a formulářů záznamů Subjektu hodnocení (dále jen „CRF“).
- (d) Veškeré procedury s Hodnoceným léčivem musejí být zdokumentovány a uchovávány ve studijní dokumentaci.
- (e) Zadavatel/CRO poskytne Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu následující vybavení:
- BCM monitor ([REDACTED]), pořizovací cena jednoho přístroje [REDACTED] bez DPH (dále jen „vybavení“).

Sponsor/CRO is responsible that the provided equipment is in accordance to legal requirements for medical devices. Safety technical check and required validation/calibration will be provided by the sponsor/CRO or third party. The instruction for use in czech language will be part of documents provided. The property insurance is provided by sponsor/CRO or third party to this provided equipment.

Zadavatel/CRO odpovídá za to, že poskytnuté vybavení odpovídá zákonným požadavkům na zdravotnické prostředky a zajistí (Zadavatel/CRO nebo třetí strana) provádění bezpečnostně technické kontroly (BTK) a potřebné validace/kalibrace nutné k dodržení správné metrologie. Součástí dodávky je návod v českém jazyce.

K poskytnutému vybavení je (zadavatelem/CRO anebo třetí stranou) sjednáno majetkové pojištění.

Institution and investigator agree wto follow all instructions and to take care for the equipment. Institution and investigator agree that during the clinical trial the equipment remains in the same condition except for normal wear and tear and that it will maintain in good condition. Institution and investigator agree to comply with the instructions for handling and returning of the provided equipment at the completion or early termination of the clinical trial.

Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že budou dodržovat všechny návody a pokyny týkající se používání vybavení a péče o něj. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že v průběhu studie toto vybavení zůstane ve stejném stavu s výjimkou běžného opotřebení a že jej budou udržovat v řádném stavu. Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují dodržovat pokyny k nakládání a návratu poskytnutého vybavení při dokončení či předčasném ukončení studie.

7. Study Medical Records

- (a) The term “Study Medical Records” shall mean all records related to Study subjects and all documentation stipulated by applicable legal regulations (whether in written or electronic format) related to the conduct of the Study.
- (b) All Study Medical Records must be retained by Institution for a period of twenty five (25) years from the completion of Study by the Institution.
- (c) The Institution undertakes that all information provided by the Institution and the Principal Investigator to the Sponsor or the CRO on the basis of this Agreement, including all Study Medical Records and Study results, shall be true, accurate and complete.

8. Financial settlement

All payments, which the CRO provides to the Institution on behalf of the Sponsor, are specified in the budget attached to this Agreement as Exhibit A, which upon this reference represents an integral part of this Agreement (hereinafter “the Budget”). Contractual parties agree, that the total amount, which can be paid under condition of completed enrolment is maximum 262 270 Euro (that means 251 770 € + 10 500€ for patient travel expenses).

9. Inspections and Audits

7. Studijní zdravotní záznamy

- (a) Pojmem „studijní zdravotní záznamy“ se rozumí veškeré záznamy Subjektů hodnocení a veškerá dokumentace stanovená právními předpisy (ať v písemném, či elektronickém formátu) vztahující se k provádění Klinického hodnocení.
- (b) Veškeré studijní zdravotní záznamy musejí být Zdravotnickým zařízením uchovávány po období dvacetipěti (25) let od dokončení Klinického hodnocení Zdravotnickým zařízením.
- (c) Zdravotnické zařízení se zavazuje, že veškeré informace poskytnuté Zdravotnickým zařízením a Hlavním zkoušejícím Zadavatelem nebo CRO na základě této Smlouvy, včetně veškerých studijních zdravotních záznamů a výsledků Klinického hodnocení, budou pravdivé, přesné a úplné.

8. Finanční vyrovnání

Veškeré platby, které CRO jménem Zadavatele uhradí Zdravotnickému zařízení, jsou stanoveny v rozpočtu přiloženém k této Smlouvě jako Příloha A, která představuje nedílnou součást Smlouvy (dále jen „Rozpočet“). Smluvní strany tímto sjednávají, že celková částka, která může být vyplacena při předpokladu splnění náboru činí maximálně 262 270 Euro (tj. 251 770 € + 10 500€ za cestovní náhrady).

9. Inspekce a audit

- (a) The Sponsor and the CRO, or their duly authorized agents, as well as competent regulatory agencies, shall upon prior notification have the right to inspect the Site and all Study Medical Records. Information obtained from inspections performed by the Sponsor or CRO may be shared among the Sponsor, the CRO and their respective duly authorized representatives. Upon the CRO or the Sponsor's request, the Institution shall provide the CRO and/or the Sponsor copies of any information requested by, provided to or received by any competent regulatory agency.
- (a) Zadavatel a CRO, případně jejich řádně zmocnění zástupci, stejně jako příslušné kontrolní úřady, mají právo po předchozím oznámení provést inspekci Místa hodnocení a veškerých studijních zdravotních záznamů. Informace získané z inspekci provedených Zadavatelem nebo CRO mohou být sdíleny mezi Zadavatelem, CRO a jejich řádně zmocněnými zástupci. Na žádost CRO nebo Zadavatele poskytne Zdravotnické zařízení CRO a/nebo Zadavateli kopie veškerých informací vyžádaných jakýmkoli příslušným kontrolním úřadem, jim poskytnutých či jimi obdržených.
- (b) If any such inspection discloses any non-compliance with this Agreement, the Sponsor and/or the CRO is entitled to secure compliance in according to Article 18, para. (b) letter i).
- (b) Pokud některá taková inspekce odhalí nesoulad s touto Smlouvou, jsou Zadavatel a/nebo CRO oprávněni postupovat podle článku 18, odst. (b) písm. i).

10. Debarment Certification

The Institution hereby represents to the Sponsor and the CRO that neither the Institution, and if such a fact may be known by the exertion of reasonable efforts, nor any of its employees, agents, Sub-Investigators, contractors, or any other person or entity used in any capacity in connection with the Study has been debarred from performing any clinical trials of human drugs / medical devices or otherwise prohibited or disqualified from participating in the pharmaceutical industry by regulatory authorities. If any such person or entity becomes debarred or is the subject of a debarment proceeding at any time during this Study, the Institution shall immediately notify the Sponsor and the CRO in writing.

10. Potvrzení o neexistenci zákazu činnosti

Zdravotnické zařízení ujišťuje Zadavatele a CRO, že ani Zdravotnickému zařízení, a pokud mu taková skutečnost může být při vynaložení přiměřeného úsilí známa ani žádnému z jeho zaměstnanců, zástupců, spoluzkoušejících, dodavatelů či jiných osob nebo subjektů využívaných v jakékoli funkci ve spojitosti s tímto Klinickým hodnocením nebyl udělen zákaz činnosti v oblasti provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků/zdravotnických prostředků, ani jiný podobný zákaz působení ve farmaceutickém průmyslu ze strany příslušných kontrolních úřadů. Pokud kdykoli v průběhu tohoto Klinického hodnocení bude některé takové osobě nebo subjektu udělena sankce zákazu nebo se stane subjektem řízení o udělení zákazu, musí o tom Zdravotnické zařízení neprodleně písemně informovat

Zadavatele a CRO.

11. Confidentiality and Non-Use. **Personal Data Protection**

- (a) All information provided to the Institution by the CRO, the Sponsor or any representative of either of them (including without limitation, the terms of this Agreement, the Protocol, the Investigator brochure, the IMP, the Protocol synopsis, The Informed consent form, the Insurance certificate and any trade secret) shall be deemed the sole property and confidential information of the Sponsor, and the Institution shall not disclose to any third party or use such information for any purpose other than the conduct of the Study.
- (b) All information generated by the Principal Investigator and/or the Institution in connection with the Study (including without limitation, all Study Records and Case Report Forms, but excluding study subject records) shall be deemed the sole property and confidential information of the Sponsor and, from the date of receipt until the Institution shall not disclose to any third party or use such information for any purpose other than the conduct of the Study or the publication of Study results in accordance with Section 12.
- (c) Notwithstanding the foregoing, the obligation of confidentiality and non-use set forth above in section (a) and (b) above shall not apply to the extent that:

11. Důvěrnost a zákaz použití informací. **Ochrana osobních údajů**

- (a) Veškeré informace poskytnuté Zdravotnickému zařízení ze strany CRO, Zadavatele nebo některého jejich zástupce (včetně mj. podmínek této Smlouvy, Protokolu, souboru informací pro zkoušejícího, Hodnoceného léčiva, Synopse protokolu, Informovaného souhlasu, Pojistného certifikátu a jakéhokoli obchodního tajemství) jsou považovány za výhradní vlastnictví a důvěrné informace Zadavatele a Zdravotnické zařízení nesmí tyto informace sdělovat třetím osobám ani je využívat pro jiný účel než provádění Klinického hodnocení.
- (b) Veškeré informace získané Hlavním zkoušejícím a/nebo Zdravotnickým zařízením v souvislosti s Klinickým hodnocením (včetně mj. veškerých studijních záznamů a záznamů Subjektů hodnocení, ale s vyloučením zdravotnické dokumentace Subjektů hodnocení) budou považovány za výhradní vlastnictví a důvěrné informace Zadavatele a od data jejich převzetí nesmí Zdravotnické zařízení tyto informace sdělovat třetím osobám ani je využívat pro jiný účel než provádění Klinického hodnocení nebo zveřejnění výsledků Klinického hodnocení v souladu s článkem 12 této Smlouvy.
- (c) Bez ohledu na předchozí ustanovení se tato povinnost zachování důvěrnosti a nepoužití informací shora stanovená v písm. (a) a (b) neuplatní, jestliže:

- (i) The Sponsor gives the Institution written permission to use or disclose any such confidential information; or
- (ii) particular information is required by law or regulation to be disclosed to the Ethics Committee, the Study subject, competent regulatory authorities. Sponsor and CRO hereby acknowledge that the Institution is obliged to publish this Agreement pursuant to Act no. 340/2015 Sb., on Agreements Register. Information which constitutes trade secret of either party is exempt from the publication. Trade secrets for the purposes of this Agreement include, but are not limited to, the design of individual visits described in the payment table/s in Attachment A, the minimum enrollment goal, expected number of study subjects enrolled and the expected duration of the study. Personal data of individuals are also exempt from publication, unless they have been previously published in another public register. The Institution is obliged to publish this Agreement in accordance with the article above. Should the Institution fail to publish this Agreement within 15 days from the Effective Date, it may be published by the Sponsor or CRO.
- (d) To the extent that any use or disclosure of such confidential information is desired, the Institution shall promptly notify the Sponsor and the CRO in writing and shall not use or disclose any such information until the Sponsor or the CRO gives written consent or, in the
- (i) Zadavatel poskytně Zdravotnickému zařízení písemné svolení použít nebo sdělit takové důvěrné informace; nebo
- (ii) je sdělení určité informace etické komisi, Subjektu hodnocení, příslušným kontrolním úřadům vyžadováno právním nebo jiným předpisem. Zadavatel a CRO tímto berou na vědomí, že Zdravotnické zařízení je povinno zveřejnit tuto Smlouvu v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Zveřejnění nepodléhá údaje, které tvoří obchodní tajemství některé ze smluvních stran. Obchodním tajemstvím se dle této Smlouvy rozumí zejména design jednotlivých návštěv uvedený v platební tabulce / platebních tabulkách v příloze A, minimální cílový počet zařazení, očekávaný zařazený počet subjektů a očekávaná délka trvání studie. Dále nebudou zveřejněny osobní údaje fyzických osob, ledaže jsou již zveřejněny v jiném veřejně přístupném registru. Za zveřejnění této Smlouvy dle předchozího odstavce odpovídá Zdravotnické zařízení. Není-li Smlouva zdravotnickým zařízením zveřejněna ve lhůtě 15 dnů od Data účinnosti, jsou k jejímu zveřejnění oprávněni CRO či Zadavatel.
- (d) Jestliže je požadováno zpřístupnění takových důvěrných informací, Zdravotnické zařízení musí neprodleně písemnou formou uvědomit Zadavatele a CRO a nesmí tyto informace použít ani zpřístupnit, dokud Zadavatel nebo CRO neposkytne písemný souhlas nebo dokud v případě zpřístupnění vyžadovaného

case of legally required disclosure, exhausts any legal actions it may take to prevent or limit the requested disclosure.

- (e) The Institution shall be responsible for ensuring that its employees, contractors and agents are obligated to these same terms of confidentiality and non-use.
- (f) The terms of confidentiality and non-use set forth herein shall supersede any prior terms of confidentiality and non-use agreed to by the parties in connection with this Study.
- (g) All Confidential Information containing personal data shall be handled in accordance with all applicable law, including, but not limited to Personal Data Protection Act No. 101/2000 Coll., as amended.

12. Data and Publications

- (a) The Institution and the Principal Investigator undertake to consult with the Sponsor regarding the publication of any document regarding the course or results of the Study at least 60 days before publishing it or before lecturing. Complete or partial results of the Study will not be published by the Institution or the Principal Investigator unless prior written consent is obtained from the Sponsor. Granting such consent to the Institution or the Principal Investigator is entirely at the Sponsor's discretion.

právními předpisy nevyčerpá veškeré právní kroky, které může přijmout k zamezení nebo omezení takto vyžadovaného zpřístupnění.

- (e) Zdravotnické zařízení nese odpovědnost za to, že zajistí, aby jeho zaměstnanci, dodavatelé a zástupci byli zavázáni stejnými podmínkami důvěrnosti a nepoužití informací.
- (f) Podmínky důvěrnosti a nepoužití informací uvedené v této Smlouvě nahrazují veškeré dřívější podmínky důvěrnosti a nepoužití informací dohodnuté smluvními stranami v souvislosti s tímto Klinickým hodnocením.
- (g) Veškeré důvěrné informace obsahující osobní údaje musí být zpracovávány v souladu s veškerými platnými právními předpisy, včetně zákona o ochraně osobních údajů č. 101/2000 Sb., v platném znění.

12. Údaje a publikování

- (a) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že publikaci jakékoliv odborné práce o průběhu či výsledcích Klinického hodnocení projednají se Zadavatelem nejméně 60 dnů před předáním publikace do tisku nebo před konáním přednášky. Výsledky Klinického hodnocení nebo jejich část nebudou Zdravotnickým zařízením či Hlavním zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele. Na udělení předchozího písemného souhlasu nemá Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející právní nárok.

The Institution and the Principal Investigator understand that any scientific publication regarding discoveries or the IMP will not be published by the Institution or the Principal Investigator before the Sponsor's application for a patent, providing such application for a patent is applicable with regard to the character of the Study results.

- (b) The Sponsor shall have the right to publish any data and information from the Study (including data and information generated by the Principal Investigator) without the consent of the Institution and the Principal Investigator.
- (c) The CRO and the Sponsor must approve, in writing, any press statements or answers to reporters or financial analysts by the Institution regarding the Study or IMP before the statements are released.

The Institution shall not use the name of the CRO, the Sponsor or any of their respective employees or agents in any advertising or a sales promotional material or in any publication without the prior written consent of the CRO or the Sponsor, as the case may be. The CRO and the Sponsor shall not use the name of the Institution or any of its employees or agents in any sales promotional material or publication without prior written consent of the Institution.

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že žádná odborná publikace k objevům či hodnocenému léčivému přípravku nesmí být Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím vydána před podáním žádosti Zadavatele o patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků Klinického hodnocení bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu.

- (b) Zadavatel má právo zveřejnit libovolné údaje a informace z Klinického hodnocení (včetně údajů a informací vytvořených Zdravotnickým zařízením a Hlavním zkoušejícím) bez souhlasu Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího.
- (c) Tisková sdělení, případně jakékoliv odpovědi vůči novinářům nebo finančním analytikům ze strany Zdravotnického zařízení, týkající se Klinického hodnocení nebo Hodnoceného léčiva, musí být před zveřejněním písemně schváleny CRO a Zadavatelem.

Zdravotnické zařízení nesmí užít jméno CRO, Zadavatele ani žádného jejich zaměstnance nebo zástupce v žádném reklamním či propagačním materiálu ani v žádné publikaci bez předchozího písemného souhlasu CRO, nebo Zadavatele. CRO a Zadavatel nesmějí užít jméno Zdravotnického zařízení ani žádného jeho zaměstnance nebo zástupce v žádném propagačním materiálu nebo publikaci bez předchozího písemného souhlasu Zdravotnického zařízení.

13. Anti-bribery Rules

13. Protikorupční zásady

- (a) The Institution and the Principal Investigator agree that the Institution and the Investigator's judgment with respect to the advice and care of each Study subject will not be affected by the compensation the Institution receives from this Agreement, that such compensation does not exceed the fair market value of the services they are providing, and that no payments are being provided to the Institution for the purpose of inducing the Institution to purchase or prescribe any drugs, devices or other products.
- (a) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí, že úsudek Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího, pokud jde o poradenství a péči o každý Subjekt hodnocení, nebude ovlivněn úhradou získanou na základě této Smlouvy, a dále smluvní strany potvrzují, že kompenzace dle této Smlouvy nepřesahuje reálnou tržní hodnotu služeb, které Zdravotnické zařízení poskytuje a že žádné platby nejsou poskytovány za účelem přimět Zdravotnické zařízení nebo Hlavního zkoušejícího k nákupu nebo předepisování jakýchkoliv léčiv, zdravotnických prostředků nebo jiných produktů.
- (b) If the Sponsor or the CRO provide any drugs, products or items for use in the Study free of charge, the Institution and the Principal Investigator agree that the Institution will not bill any Study subject, insurer or governmental agency, or any other third party, for such free products or items. The Institution and Principal Investigator agree that they will not bill any subject, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the Study for which the Institution has received compensation from the Sponsor or the CRO.
- (b) Pokud Zadavatel nebo CRO poskytnou jakákoliv léčiva, produkty nebo jiné předměty pro použití v Klinickém hodnocení zdarma, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí, že nebudou žádat úhradu po žádném Subjektu hodnocení, pojišťovně nebo jakékoli jiné třetí straně za tyto zdarma poskytnutá léčiva, produkty nebo jiné předměty. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí, že nebudou žádat úhradu po žádném Subjektu hodnocení, pojišťovně nebo jiné třetí straně za jakékoli návštěvy, služby nebo výdaje vzniklé v průběhu Klinického hodnocení, za které obdrželi úhradu od Zadavatele nebo CRO.
- (c) The Institution and the Principal Investigator hereby declare that they are aware that, in accordance with the laws of the Czech Republic and norms of international law, it is completely prohibited to provide, offer, or authorize the provision of anything of value to any public official, either directly or through intermediaries, for the purpose of influencing any act or decision or other official action of the person, or in order to obtain an unfair advantage. This prohibition includes,
- (c) Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející tímto prohlašují, že jsou si vědomi, že v souladu s právním řádem České republiky a normami mezinárodního práva je zcela zakázáno poskytnout, nabídnout nebo schválit poskytnutí čehokoliv cenného úředním osobám, a to jak přímo, tak prostřednictvím zprostředkovatele, za účelem ovlivnění jednání nebo rozhodnutí či jiných úkonů úřední osoby, nebo za účelem získání neoprávněné výhody. Tento zákaz se vztahuje zejména na případy poskytování, nabízení nebo

but is not limited to, providing, offering or approving any transfer of financial contribution, as well as the performance of non-monetary, such as gifts, grants or tenders to seek employment, to influence a public official or to seek an unfair advantage.

- (d) Should the Sponsor ascertain that the Institution and/or the Principal Investigator have violated obligations set forth in this Article, the Sponsor and/or the CRO may terminate this Agreement in accordance with Art. 18 hereof.

14. Inventions

The Institution hereby acknowledges that the Sponsor shall own the exclusive right to any and all inventions or discoveries, whether patentable or not, which are conceived or reduced to practice during the course of the Study by the Principal Investigator or the Institution, any sub-investigator or any of respective employees or agents of the Institution. The Institution shall promptly notify the Sponsor and the CRO in writing of any such invention or discovery and shall fully cooperate with the Sponsor and the CRO to transfer any rights therein from the Institution to the Sponsor and to obtain patents or other legal protections thereon. The Institution shall undertake all actions, including an agreement transferring intellectual property rights, which are necessary or advisable in order to transfer all intellectual property rights to the Sponsor. Agreements transferring intellectual property rights shall be concluded free of charge. The Institution hereby represents to the Sponsor that no agreement entered into between the Institution and the Principal Investigator, subinvestigators or employees or agents,

souhlasu s převodem peněžního plnění, stejně jako plnění nepeněžitého, například darů, příspěvků nebo nabídek k pracovnímu uplatnění, za účelem ovlivnění úřední osoby nebo získání neoprávněné výhody.

- d) V případě, že Zadavatel zjistí, že Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející porušili povinnosti uvedené v tomto článku, jsou Zadavatel a/nebo CRO oprávněni ukončit platnost této Smlouvy v souladu s čl. 18 této Smlouvy.

14. Vynálezy

Zdravotnické zařízení tímto potvrzuje, že Zadavatel bude mít výhradní právo ke všem vynálezům nebo objevům, bez ohledu na jejich patentovatelnost, které budou v průběhu Klinického hodnocení vypracovány nebo dovedeny do praxe Hlavním zkoušejícím nebo Zdravotnickým zařízením, jakýmkoli spoluzkoušejícím nebo zaměstnanci nebo zástupci Zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení bude o takovém vynálezu nebo objevu neprodleně písemně informovat Zadavatele a CRO a bude plně spolupracovat se Zadavatelem a CRO, aby práva k němu převedlo Zdravotnické zařízení na Zadavatele a získalo pro něj patenty nebo jinou právní ochranu. Zdravotnické zařízení podnikne veškeré kroky, včetně uzavření smlouvy převádějící práva duševního vlastnictví, které jsou nezbytné nebo účelné k převodu práv duševního vlastnictví na Zadavatele. Smlouvy převádějící práva duševního vlastnictví budou uzavírány bezplatně. Zdravotnické zařízení ujistí Zadavatele, že žádná smlouva mezi Zdravotnickým zařízením na jedné straně a Hlavním

contradicts the Institution's obligations under this Article.

zkoušejícím, spoluzkoušejícími nebo zaměstnanci nebo zástupci na straně druhé neodporuje závazkům, které Zdravotnické zařízení přijímá v tomto článku.

15. Subject Injury Reimbursement

The Sponsor shall reimburse the Institution for the following additional costs:

- (a) all reasonable and customary costs incurred by the Institution and associated with the diagnosis of an adverse event involving the IMP or Protocol procedure; and
- (b) all reasonable and customary costs incurred for a treatment of an injury to the Study subject if an adverse event was related to the administration of the IMP or a Protocol procedure; provided, however, that:
 - (i) the adverse event is not attributable to the negligence or misconduct by the Principal Investigator, the Institution, or any Subinvestigator or agent of either of them;
 - (ii) the adverse event is not attributable to any underlying illness of the Study subject, whether previously diagnosed or not;
 - (iii) the IMP or the Protocol procedure was administered in accordance with the Protocol; and
 - (iv) the adverse event is not attributable to the negligence, recklessness or willful misconduct of the Study subject or the failure of the subject to follow the instructions of the

15. Náhrada škody na zdraví Subjektu hodnocení

Zadavatel nahradí Zdravotnickému zařízení následující dodatečné náklady:

- (a) veškeré přiměřené a obvyklé náklady vynaložené Zdravotnickým zařízením a spojené s diagnózou nežádoucí příhody v souvislosti s Hodnoceným léčivem nebo procedurou podle Protokolu; a
- (b) veškeré přiměřené a obvyklé náklady vynaložené na léčbu škody na zdraví Subjektu hodnocení, jestliže daná nežádoucí příhoda souvisela s podáním Hodnoceného léčiva nebo procedurou podle Protokolu, ovšem pouze za předpokladu, že:
 - (i) nežádoucí příhoda není zaviněna opomenutím nebo pochybením Hlavního zkoušejícího, Zdravotnického zařízení nebo některého jejich spoluzkoušejícího či zástupce;
 - (ii) nežádoucí příhoda není zaviněna jakýmkoliv předchozím onemocněním Subjektu hodnocení, bez ohledu na to, zda bylo či nebylo dříve diagnostikováno;
 - (iii) Hodnocené léčivo nebo procedura dle Protokolu byly aplikovány v souladu s Protokolem; a
 - (iv) nežádoucí příhoda není zaviněna opomenutím, nedbalostí nebo svévolným jednáním Subjektu hodnocení ani nedodržením pokynů Hlavního zkoušejícího na

Principal Investigator.

- (v) the injury (including death) has not been caused wholly or partly by the Study Subject or by his/her legal guardian. This shall not apply in cases where the Institution has consistently and duly contested such Study Subject's claim for damages incurred thereby in the relevant litigation, particularly by stating and proving (in cooperation with the Sponsor and/or the Principal Investigator, if required) all facts concerning the fault whereby the Study Subject or his/her legal guardian wholly or partly caused such damage, using all available means of defense (including regular and in justified cases also extraordinary remedies) and, despite the foregoing, such Study Subject has been finally and effectively awarded by the relevant court the damages to be paid by the Institution notwithstanding the fault whereby the Study Subject caused (contributed to) the occurrence of such damage.

straně Subjektu hodnocení.

- (v) poškození zdraví (včetně smrti) nebylo způsobeno zcela nebo částečně Subjektem hodnocení nebo jeho zákonným zástupcem. To neplatí v případech, kdy Zdravotnické zařízení důsledně a řádně napadalo tvrzení Subjektu hodnocení v daném soudním sporu, zejména tím, že uvádělo a dokládalo (ve spolupráci se Zadavatelem a / nebo Hlavním zkoušejícím, v případě potřeby) veškeré skutečnosti týkající se pochybení, kdy Subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce zcela nebo zčásti zapříčinili takové poškození, s využitím všech dostupných prostředků obrany (včetně řádných a v odůvodněných případech i mimořádných opravných prostředků), a přesto byla Subjektu hodnocení pravomocně přiznána příslušným soudem náhrada škody, která má být uhrazena Zdravotnickým zařízením bez ohledu na zavinění, kdy Subjekt hodnocení způsobil (přispěl k) vznik takové škody.

16. Insurance

The Sponsor hereto acknowledges, that in accordance with § 52, par. 3, letter f) Act on Drugs No. 378/2007 Coll., as amended, contract insurance of liability for damage for the Principal Investigator and the Sponsor has been ensured for the Study. This policy also duly covers compensable death of the Study subject or compensation of the subject in case of injury resulting from and sustained in course of performance of the Study. Copy of insurance certificate is an Appendix to this

16. Pojištění

Zadavatel prohlašuje, že v souladu s § 52, odst. 3, písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění, zajistil na celou dobu provádění Klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro Hlavního zkoušejícího a Zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti Subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví Subjektu hodnocení v důsledku provádění Klinického hodnocení. Kopie pojistného certifikátu tvoří přílohu této smlouvy.

contract.

17. Indemnification

(a) In consideration of the performance of the obligations set forth herein by the Principal Investigator, the Institution and employees of the Institution (collectively, "Indemnitees"), the Sponsor shall indemnify each Indemnitee for any damages and injury caused (collectively "Loss") which may arise from a Study subject claim or suit alleging physical injury to a Study subject arising from application of the IMP or any procedure administered in accordance with the Protocol; provided, however that:

- (i) the Indemnitees shall have complied with all applicable laws and regulations (including obtaining Informed Consents Form), the Protocol and all recommendations furnished by the Sponsor or the CRO for the use and administration of any IMP;
- (ii) the Sponsor has been notified immediately in writing of any such claim;
- (iii) the Indemnitees cooperate fully in the investigation and defense of any such claim;
- (iv) the Sponsor retains the right to defend any claim or suit in any manner it deems appropriate; and
- (v) the Sponsor shall have the right to settle the claim; provided, however, that the Sponsor shall not admit fault or obligation to pay the damages on the Indemnitees' behalf without the Indemnitees' advance written permission.

17. Náhrada škody

(a) Se zřetelem na plnění povinností uvedených v této Smlouvě Hlavním zkoušejícím, Zdravotnickým zařízením a zaměstnanci Zdravotnického zařízení (společně „Zajištěné osoby“) Zadavatel každou Zajištěnou osobu odškodní za škodu a způsobenou újmu (společně „škoda“), které by mohly vyplynout z nároku Subjektu hodnocení nebo třetí strany požadujícím náhradu škody na základě škody na zdraví Subjektu hodnocení vyplývající z podání Hodnoceného léčiva nebo jakéhokoliv postupu provedeného v souladu s Protokolem, ovšem pouze za předpokladu, že:

- (i) Zajištěné osoby dodržely veškeré platné právní předpisy (včetně získání informovaného souhlasu), Protokol a veškerá písemná doporučení daná Zadavatelem nebo CRO pro užívání a podávání Hodnoceného léčiva;
- (ii) Zadavatel byl o každém takovém nároku neprodleně písemně informován;
- (iii) Zajištěné osoby budou u každého takového nároku plně spolupracovat na vyšetřování a procesní obraně;
- (iv) Zadavatel si ponechává právo procesně se bránit proti jakémukoli nároku či žalobě, jak bude považovat za vhodné, a
- (v) Zadavatel má právo nárok vypořádat, nesmí však jménem Zajištěných osob uznat jejich zavinění či povinnost k náhradě škody, ledaže by s tím Zajištěné osoby předem písemně vyjádřily souhlas. .

(b) Bez ohledu na předchozí úpravu se

(b) Notwithstanding the aforementioned, the Sponsor's obligation of indemnification shall not extend to any Loss to the extent such Loss arises from the negligence, willful malfeasance or malpractice by any of the Indemnitees, it being understood that the administration of any substance in accordance with the Protocol shall not constitute negligence or malpractice for purposes of this Agreement.

Zadavatelova povinnost náhrady škody nevztahuje na žádnou škodu v takové míře, ve které vyplývá z nedbalosti, úmyslného protiprávního jednání nebo neodborného postupu některé ze Zajištěných osob, přičemž se rozumí, že podání jakékoliv látky v souladu s Protokolem nepředstavuje pro účely této Smlouvy nedbalost ani neodborný postup.

18. Study / Agreement Termination

(a) The Study shall be ended by delivering completely and correctly filled data in electronic case report forms (CRFs) of all Study subjects, answering all queries and clarifications by the Institution and the Principal Investigator, and following full source data verification by the clinical monitor according to the monitoring plan.

(b) The Sponsor or the the Institution is entitled to terminate the contract in written way announcing this to other contracted parties, effective on the day notice has been delivered to the last of contracted parties in cases as follows:

- (i) any of the Contract parties does not meet some provision of this contract and does not eliminate the discrepancies within 60 days after obtaining a written request to do so;
- (ii) a competent court adjudicates any Contract party is bankrupted in accordance with the Insolvency Act no. 182/2006 Coll., as amended;
- (iii) any of the Contract parties ceases to be authorised to pursue its activities within the field in

18. Ukončení Klinického hodnocení / Smlouvy

(a) Klinické hodnocení bude ukončeno předáním úplně a správně vyplněných dat v elektronických formulářích záznamů subjektů hodnocení (CRF) všech Subjektů hodnocení, zodpovězením všech dotazů a vysvětlení ze strany Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího, úplným ověřením zdrojových dat klinickým monitorem podle monitoračního plánu.

(b) Zadavatel nebo Zdravotnické zařízení jsou oprávněni odstoupit od této Smlouvy písemným oznámením této skutečnosti ostatním smluvním stranám, a to s účinností ode dne doručení písemného oznámení poslední ze smluvních stran, a to v následujících případech:

- (i) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této Smlouvy a neodstraní závadný stav ani ve lhůtě 60-ti dnů od doručení písemné výzvy k nápravě;
- (ii) pokud příslušný soud rozhodne, že je některá smluvní strana v úpadku dle insolvenčního zákona č. 182/2006 Sb., v platném znění;
- (iii) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;

- concern;
- (iv) the risk incurred by the subjects increases significantly;
 - (v) the necessary authorisation, approval, consent or exception are revoked or suspended, or expires without prolongation, provided that the respective party made its best efforts in order to have the necessary authorisation, approval, consent or exception granted again or extended following a timely filed application.

In any other case, the Agreement may be terminated by written mutual agreement or notice, with the period of notice being 30 days from the day following the day of delivery of the notice to the last of Contract parties.

(c) The Sponsor is entitled to terminate this Agreement by written notice effective upon the receipt of such notice by the Institution, if the Institution and/or the Principal Investigator breach their obligations under Article 13 of this Agreement.

(d) If the Institution's participation in the Study or the Study itself is terminated, the Institution shall not permit further enrollment of Study subjects into the Study, cause the Principal Investigator to cease treatment with the IMP to the extent medically permissible, and return or destruct of all the IMP in accordance with instructions provided by the CRO and regulatory requirements.

(e) In the event of termination of the Study, payments will be made for all services

- (iv) bude-li riziko pro Subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno;
- (v) pokud potřebné oprávnění, povolení, souhlas nebo výjimka bude revokováno, jeho platnost pozastavena, nebo uplyne-li doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení, ačkoliv příslušná smluvní strana učinila vše pro to, aby potřebné oprávnění, povolení, souhlas nebo výjimka opětovně nabyly platnost nebo jejich platnost byla na základě včas podané žádosti prodloužena.

V ostatních případech lze trvání Smlouvy ukončit písemnou dohodou nebo výpovědí, přičemž výpovědní lhůta činí 30 dnů a počíná běžet dnem následujícím po doručení výpovědi poslední smluvní straně.

(c) Zadavatel je oprávněn odstoupit od této Smlouvy písemným oznámením této skutečnosti Zdravotnickému zařízení, a to s účinností ode dne doručení písemného oznámení Zdravotnickému zařízení, pokud Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavní zkoušející poruší závazky stanovené v čl. 13 této Smlouvy.

(d) Pokud účast Zdravotnického zařízení v Klinickém hodnocení nebo Klinické hodnocení samotné bude ukončeno, Zdravotnické zařízení nesmí povolit další nábor Subjektů hodnocení, musí zajistit, aby Hlavní zkoušející ukončil léčbu Hodnoceným léčivem do té míry, do jaké to bude z medicínského hlediska přípustné, a musí veškeré Hodnocené léčivo vrátit nebo zlikvidovat v souladu s pokyny CRO a zákonnými požadavky.

(e) V případě ukončení Klinického hodnocení budou provedeny úhrady za

required by the Protocol that have been performed up to the effective date of termination of the Study and in connection with the Study as required under the Protocol and contemplated in the Budget. If any advance or other payments exceed the amount owed for services performed under the Protocol, the Institution shall promptly return the excess balance to the CRO.

všechny služby vyžadované Protokolem, které byly realizovány až do data účinnosti ukončení Klinického hodnocení v souvislosti s Klinickým hodnocením a v souladu s požadavky Protokolu a předpoklady v Rozpočtu. Pokud jakékoli zálohové nebo jiné platby přesáhnou dlužnou částku za služby realizované podle Protokolu, Zdravotnické zařízení přeplatek neprodleně vrátí CRO.

19. Assignment

- (a) Any assignment of this Agreement or any rights or obligations hereunder by:
 - (i) The Institution to a third party shall require the prior written consent of the CRO and the Sponsor; and
 - (ii) The CRO to any third party other than the Sponsor shall require the prior written consent of the Sponsor, but shall not require the approval of the Institution.
- (b) The Institution and the CRO hereby acknowledge that the Sponsor may assign to itself or a third party responsibility for any or all of the CRO's rights and obligations hereunder by written notice to the Institution and the CRO.

19. Převod

- (a) Jakýkoli převod této Smlouvy nebo jakýchkoli práv či povinností podle této Smlouvy:
 - (i) Zdravotnickým zařízením na třetí stranu vyžaduje předchozí písemný souhlas CRO a Zadavatele; a
 - (ii) CRO na jinou třetí stranu než Zadavatele vyžaduje předchozí písemný souhlas Zadavatele, avšak nevyžaduje schválení Zdravotnickým zařízením.
- (b) Zdravotnické zařízení a CRO tímto potvrzují, že Zadavatel je oprávněn písemným oznámením Zdravotnickému zařízení a CRO převzít či na třetí stranu převést odpovědnost za některá nebo veškerá práva a povinnosti CRO podle této Smlouvy.

20. Suspensory Condition

This Agreement takes effect upon registration of the Agreement in the Agreements Register in accordance with Act no. 340/2015 Coll., on Agreements Register. The parties hereby agree that their relations shall be governed by this Agreement as of the date of signature by the last party to this Agreement (the „*Effective Date*“) providing a positive decision of the competent Multicentre Ethics Committee

20. Odkládací podmínka

Tato Smlouva nabývá účinnosti v okamžiku zveřejnění v registru smluv dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Strany tímto sjednávají, že jejich vzájemná práva a povinnosti se touto Smlouvou řídí již od data jejího podpisu poslední ze stran této Smlouvy (dále jen „*Datum účinnosti*“) za předpokladu, že bylo obdrženo kladné rozhodnutí etické komise pro multicentrická klinická hodnocení, příslušné místní etické komise a

and Local Ethics Committee and Approval to conduct Study issued by the State Institute for Drug Control or not rejecting the Study, subject to the mandatory notification liability are available.

povolení provedení Klinického hodnocení vydaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv nebo nezamítnutím Klinického hodnocení, které podléhá ohlášení.

21. Governing Law

- (a) This Agreement shall be interpreted in accordance with laws of the Czech Republic.
- (b) Legal relations that are not specifically regulated herein shall be governed by applicable provisions of the Civil Code.
- (c) The parties hereby agree under Sec. 89a of Act no. 99/1963 Sb. (the Civil Procedure Code) that the Institution's local court shall have the exclusive territorial jurisdiction over all disputes arising out of this Agreement of pertaining hereto.

21. Rozhodné právo

- (a) Tato smlouva bude vykládána v souladu s právními předpisy České republiky.
- (b) Právní vztahy výslovně neupravené v této smlouvě se řídí příslušnými ustanoveními Občanského zákoníku.
- (c) Smluvní strany sjednávají dle § 89a zákona č. 99/1963 Sb. (Občanský soudní řád), že pro všechny spory, které vzniknou z této Smlouvy nebo ve vztahu k ní, je místně příslušný výhradně obecný soud dle sídla Zdravotnického zařízení.

22. Final provisions

- (a) This Agreement is made in four identical copies; each Party shall receive one original.
- (b) This Agreement may only be modified and amended by common consent, with a written amendment hereto.
- (c) In case of discrepancies between the Czech and English versions of the Agreement, the Czech version prevails.
- (d) All correspondence and reports in connection with this Study shall be sent to the address or fax number of the company EastHORN Clinical Services in CEE, Ltd., U Družstva práce 43/734, 140 00 Praha 4, Czech Republic, fax: +420 244 462 271.
- (e) The Sponsor and the CRO confirm that no additional contract with the Principal Investigator or any subinvestigator

22. Závěrečná ustanovení

- (a) Tato Smlouva je vyhotovena ve čtyřech stejnopisech; každá smluvní strana obdrží jeden stejnopis.
- (b) Tuto Smlouvu lze měnit a doplňovat pouze dohodou smluvních stran ve formě písemného dodatku k této Smlouvě.
- (c) V případě nesouladu mezi českou a anglickou verzí této Smlouvy je rozhodující česká verze.
- (d) Veškerá korespondence a oznámení ve spojitosti s tímto Klinickým hodnocením musí být zasílány na adresu nebo faxové číslo společnosti EastHORN Clinical Services in CEE, s.r.o., U Družstva Práce 43/734, 140 00, Praha 4, Česká republika, fax: +420 244 462 271.
- (e) Zadavatel a CRO prohlašují, že v souvislosti s touto Studií neuzavřeli a neuzavřou bez účasti Zdravotnického

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: ██████████
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

regarding this trial was signed or will be signed without the participation of the Institution. In the event of breach of this Clause 22(e), the Institution can terminate this Agreement with immediate effect.. All termination cost will be borne by the Party who is in breach with this Clause 22(e). The termination of this Agreement and the close out of the site will be announced to SUKL and to corresponding Ethics committee.

zařízení žádnou další smlouvu s Hlavním zkoušejícím či spoluzkoušejícími. V případě porušení tohoto článku 22 (e) může Zdravotnické zařízení okamžitě odstoupit od této Smlouvy. Veškeré náklady odstoupení ponese strana, která se dopustila porušení tohoto článku 22 (e). Odstoupení od této Smlouvy a uzavření Místa hodnocení bude oznámeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a příslušným etickým komisím.

Appendixes:

Appendix A - Budget

Appendix No. 1: Approval of the State Institute for Drug Control
Appendix No. 2: Approval of the Ethic Committee for Multicentric Trials and Local Ethics Committee

Přílohy:

Příloha A - Rozpočet

Příloha č. 1: Povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv
Příloha č. 2: Schválení etickou komisí pro multicentrická klinická hodnocení a místní etickou komisí

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: XXXXXXXXXX
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

(1) **Sponsor / Zadavatel:**

na základě plné moci
based on the power of attorney
EastHORN Clinical Services in
CEE Limited
Malgorzata Szerszeniewska, MD
Executive Head / Jednatel

Date / Datum

(2) **CRO:**

MUDr. Malgorzata Szerszeniewska
Executive Head / Jednatel

Date / Datum

(3) **Institution / Zdravotnické
zařízení :**

XXXXXXXXXX
Director/ (Statutární orgán nebo
zplnomocněná osoba)

Date / Datum

(4) **Principal Investigator / Hlavní
zkoušející:**

XXXXXXXXXX

Date / Datum

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: [REDACTED]
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Appendix A / Příloha A

Budget and payment conditions / Rozpočet a platební podmínky

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: XXXXXXXXXX
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Payment details:

(a) Payment of the remuneration will be made by bank transfer to the following account:

account holder: /držitel účtu: Thomayerova nemocnice
account no.: / č. účtu: 20001-36831041/0710
bank: / banka: Česká národní banka, Na Příkopě 28, 115 03 Praha 1
BIC (SWIFT) Code: / kód BIC (SWIFT): CNBACZPP
IBAN: / IBAN: CZ42 0710 0200 0100 36831041
Tax number, if applicable: / Daňové číslo, je-li přiděleno: CZ00064190
Reference symbol - Invoice number /Variabilní symbol - číslo faktury

(b) The CRO shall make a payment for performance of this Study in accordance with these conditions:

(i) The budget defines the maximum amount that will be paid for the performance of the Study.

(ii) Remuneration will be eligible for payment/payable only for the actual number of visits and procedures performed in accordance with the Protocol, this Agreement and entered into an electronic data capture system by electronic CRF and verified by the monitor according to the applicable

Platební údaje:

(a) Platby úhrad budou prováděny bankovním převodem na následující účet:

(b) CRO poskytne finanční úhradu za provedení Klinického hodnocení na základě těchto podmínek:

(i) Rozpočet stanoví maximální částku, která bude vyplacena za provedení Klinického hodnocení.

(ii) Úhrada bude provedena pouze za skutečný počet návštěv a vyšetření provedených v souladu s Protokolem, touto Smlouvou a zadaných do elektronického systému pro sběr dat pomocí elektronického CRF a zkontrolovaných monitorem v souladu s platným monitorovacím plánem. Platba za

Monitoring Plan. In no event shall payment for such visits and procedures exceed the maximum budget per the Study subject.

(iii) To be eligible for the payment, all data submitted must be complete and correct. For data to be complete and correct, each Study subject must have signed an EC-approved Informed Consent Form and all procedures designated in the Protocol must have been carried out in accordance with the Protocol.

(iv) The amount per visits includes/covers:

- remuneration for examinations which are part of the Study according to the Protocol; these are not separately specified,
- remuneration for the services of laboratories of the Institution,
- remuneration for providing copies of certificates and other documents (including updated versions) which are necessary for performance of the Study,
- healthcare regulatory fees, if applicable,
- any fee for using the Institution's and/or Principal Investigator's computers and software for the purpose of maintaining the Study medical records, reporting and Study communication. The Institution and the Principal Investigator confirm that they have obtained all necessary license rights and permission to use the external vendor's software for the purposes of the Study.
- Archiving according to point 7b.

(v) When data are reviewed by the monitor during a scheduled Site visit, the Principal Investigator shall have all available data obtained up to the end of the preceding day complete and ready for evaluation.

tyto návštěvy a vyšetření v žádném případě nepřesáhne maximální rozpočet na jeden Subjekt hodnocení.

(iii) Nárok na úhradu vznikne tehdy, budou-li předaná úplná a správná data. Aby byla data úplná a správná, musí každý Subjekt hodnocení podepsat formulář informovaného souhlasu schválený etickou komisí a veškeré procedury určené v Protokolu musejí být provedeny v souladu s Protokolem.

(iv) Platby za návštěvy zahrnují/pokrývají:

- úhrady za vyšetření, která jsou dle Protokolu součástí Klinického hodnocení a nejsou samostatně specifikována,
- úhrady za služby laboratoří Zdravotnického zařízení,
- úhrady za poskytování kopií osvědčení a jiných dokladů (včetně aktualizovaných verzí), které jsou potřebné pro provedení Klinického hodnocení,
- případné regulační poplatky,
- jakýkoliv poplatek za používání počítače a softwaru Zdravotnického zařízení a/nebo Hlavního zkoušejícího za účelem uchování Studijních zdravotních záznamů, hlášení a studijní komunikace. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušejí potvrzují, že získali veškerá nezbytná licenční práva a oprávnění k používání softwaru externího dodavatele za účelem provedení Klinického hodnocení.
- Archivaci dle bodu 7b.

(v) Při kontrole dat během plánované návštěvy Místa hodnocení monitorem musí mít Hlavní zkoušející veškerá dostupná data získaná až do konce předchozího dne a to kompletní a připravená k vyhodnocení.

(vi) No payment will be made for visits of Study subjects found ineligible upon review of their Case Report Forms and source documents.

(vii) The CRO agrees to reimburse the Institution on behalf of the Sponsor for the costs of Study subject travel or others, if allowed by respective regulations. The Institution agrees to transfer to each enrolled Study subject compensation for its travel expenses (including parking) in the amount of submitted receipts, tickets, or other documentation. The Institution will submit billing of the costs for Study Subject's expenses with the respective invoice.

(viii) Payments for services will be made in the currency of the Agreement and the invoice must be issued in the currency of Agreement. If necessary local currency might be mentioned as well Other pass through costs shall be paid in local currency.

(ix) All the amounts listed above are hereto defined including any taxes. The exception is the VAT which is processed, if applicable, via reverse charge mechanism by the CRO.

(x) Payments will be processed in 6-month intervals. On or before 15th January, or 15th July the CRO will send to the Principal Investigator a Payment Form with the fee calculation. Each Payment Form will cover only visits completed and procedures which have been monitored by a monitor and approved by the Sponsor during the period July - December of the preceding year, or January - June of the current year respectively. The Principal Investigator shall review and approve in written the fee calculation within 5 working days of receiving it. Only after the Principal

(vi) Návštěvy Subjektů hodnocení, které byly na základě kontroly CRF a zdrojové dokumentace vyhodnoceny jako nevhodné, nebudou hrazeny.

(vii) CRO se zavazuje uhradit Zdravotnickému zařízení v zastoupení Zadavatele cestovní náklady Subjektů hodnocení, případně další, je-li to povoleno právními předpisy. Zdravotnické zařízení se zavazuje proplatit každému zařazenému Subjektu hodnocení cestovní výdaje (včetně parkovného) ve výši předložené účtenky, jízdenky či jiného dokladu. Vyúčtování nákladů Zdravotnického zařízení na cestovné Subjektu hodnocení bude provedeno s příslušnou fakturou.

(viii) Platby za služby budou provedeny ve měně stanovené touto Smlouvou a faktura musí být vystavena v měně této Smlouvy. Pokud to je nutné, může být rovněž uvedena místní měna. Další průběžné náklady (pass through costs) budou hrazeny v místní měně.

(ix) Všechny částky uvedené výše jsou uvedeny včetně veškerých daní. Výjimkou je DPH, která bude odvedena, použije-li se, prostřednictvím mechanismu přenesení daňové povinnosti u CRO.

(x) Platby budou probíhat v 6-ti měsíčních intervalech. CRO zašle vždy do 15. ledna, a do 15. července Hlavnímu zkoušejícímu Platební formulář s kalkulací odměny. Každý Platební formulář bude obsahovat pouze dokončené návštěvy a postupy, které byly odmonitorovány monitorem a schválené Zadavatelem v průběhu období od července do prosince předcházejícího roku, nebo od ledna do června příslušného roku. Hlavní zkoušející zkontroluje a písemně schválí kalkulaci odměny do 5 pracovních dnů od jeho obdržení. Teprve po schválení Platebního přehledu Hlavním zkoušejícím,

Keto-022-CP1
EH code: 10701
EH CY – Thomayerova nemocnice, v1.0, 6.2.2017
PI name: XXXXXXXXXX
Country: Czech Republic
Sponsor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Investigator approval is obtained on the Payment Form, the CRO will request the Institution to issue an invoice/tax document for the approved amount. The Institution shall be obliged to issue the invoice within 14 days from the day of receipt of the request. The CRO or Sponsor are not liable for any delays caused by lack of timely approval by the Principal Investigator. The invoice must be delivered to shipment address within 7 working days after issuing date. The invoice must contain all requirements specified by legal regulations and Study Protocol Number. The invoice is payable within 45 days from the date of its issue by the Institution. The date of the taxable event is the date of delivery of a notice to issue an invoice to the Institution.

(xi) An invoice/ tax document shall be issued in name of EastHORN, EastHORN Clinical Services in CEE Limited, Kyvelis 7, Office 102, P.C. 1087, Nicosia, Cyprus Tax ID: CY10253002U.

(xii) Shipment Address is EastHORN Clinical Services in CEE, s.r.o., U Družstva práce 43, 140 00 Praha 4, Czech Republic.

(xiii) Bank charges: SHA - the payer pays the fee of the payer's bank, the payee pays the fees of the payee's bank.

požádá, CRO Zdravotnické zařízení o vystavení faktury / daňového dokladu na schválenou částku. Zdravotnické zařízení je povinno vystavit fakturu do 14 dnů ode dne obdržení příslušné výzvy. CRO nebo Zadavatel nejsou odpovědní za zpoždění způsobená nedodržením včasného schválení na straně Hlavního zkoušejícího. Faktura musí být doručena na doručovací adresu nejpozději 7 pracovních dní od vystavení. Faktura musí obsahovat veškeré náležitosti stanovené právními předpisy a číslo protokolu Klinického hodnocení. Faktura je splatná 45 dní ode dne jejího vystavení. Datem zdanitelného plnění je den doručení výzvy k vystavení faktury Zdravotnickému zařízení.

(xi) Faktura / daňový doklad bude vystavena / vystaven na EastHORN Clinical Services in CEE Limited, Kyvelis 7, Office 102, P.C. 1087, Nicosia, Kypr, DIČ: CY10253002U.

(xii) Doručovací adresa je EastHORN Clinical Services in CEE, s.r.o., U Družstva práce 43, 140 00 Praha 4, Česká republika.

(xiii) Bankovní poplatky: plátce hradí poplatky banky plátce, příjemce hradí poplatky banky příjemce.