

SMLOUVA O ZABEZPEČENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

AGREEMENT ON CLINICAL STUDY

(1) **August Research s.r.o.**,
se sídlem Štěrková 242, 252 26 Kosoř, ČR, jednající
prostřednictvím Gergany Kukundjievý – jednatele.

IČO: 02265150
DIČ: CZ02265150
dále jen “**CRO**”

a

(2) **Fakultní nemocnice Brno**,
se sídlem Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika,
jednající prostřednictvím prof. MUDr. Jaroslava
Štěrby, Ph.D. - ředitele

IČO 652 69 705
DIČ: CZ 652 69 705
Bankovní spojení: ČNB
č.ú.: 712 346 21/0710
IBAN: CZ34 0710 0000 0000 7123 4621
SWIFT: CNBACZPP
dále jen „**poskytovatel zdravotních služeb**“

a

(3) [REDACTED],
trvalým pobytem [REDACTED], Česká republika
Datum nar.: [REDACTED]
dále jen “**zkoušející**”

a

(4) **CeleCor Therapeutics Inc.**, společnost ze státu
Delaware
se sídlem 1155 Camino Del Mar Suite 481, CA 92014
Del Mar, USA, jednající prostřednictvím Roberta S.
Hillmana, Prezidenta & CEO.
dále jen „**zadavatel**“

dále jednotlivě jako „**smluvní strana**“ a společně jako
“**smluvní strany**”
uzavírají tuto smlouvu (dále jen „**smlouva**“)

I. Předmět a účel smlouvy

1) Předmětem smlouvy je klinické hodnocení
humánního léčivého přípravku RUC-4 (dále jen

(1) **August Research s.r.o.**,
with its registered address at Sterkova 242, 252 26
Kosor, Czech Republic, represented by Gergana
Kukundjieva - managing director.

Company ID no.: 02265150
Tax ID no.: CZ02265150
further, “**CRO**”

and

(2) **Fakultní nemocnice Brno**,
with its registered address at Jihlavská 20, 625 00
Brno, Czech Republic
represented by prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D. -
Director.

Company ID no.: 652 69 705
Tax ID no.: CZ 652 69 705
Bank information: ČNB
Acct. no.: 712 346 21/0710
IBAN: CZ34 0710 0000 0000 7123 4621
SWIFT/BIC: CNBACZPP
further, the “**Medical Facility**”

And

(3) [REDACTED],
permanent residence at [REDACTED], Czech Republic
DOB: [REDACTED]
further, the “**Investigator**”

and

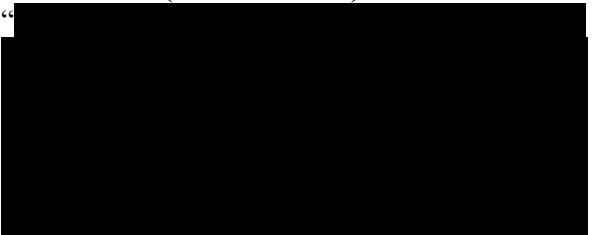
(4) **CeleCor Therapeutics Inc.**, a Delaware
corporation
with its registered address at 1155 Camino Del Mar
Suite 481, CA 92014 Del Mar, USA, represented by
Robert S. Hillman, President & CEO.
further, the “**Sponsor**”

each a “**Party**” and collectively “the **Parties**”
conclude this agreement (“**Agreement**”):

I. Subject and purpose of the Agreement

1) The subject of the Agreement is the clinical
evaluation of RUC-4 (further, the “**Study**”

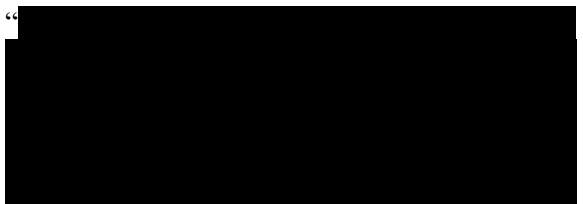
“**hodnocené léčivo**”) dle protokolu (definice níže) u poskytovatele zdravotních služeb (dále jen “**klinické hodnocení**”), které provádí CRO jako nezávislý subjekt ve prospěch farmaceutické společnosti zadavatele, která je výrobcem léčiva, zastoupené v rámci Evropské unie společností Diagram B.V. se sídlem Dokter Stolteweg 96, 8025AZ Zwolle, Nizozemí (dále jednotlivě i souhrnně jen “**zadavatel**”) podle protokolu č. **CEL-03 (CELEBRATE)** s názvem:

“

” (dále jen „**protokol**“), který podrobně popisuje činnosti prováděné v rámci klinického hodnocení a rozdělení zodpovědností mezi smluvní strany.

- 2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a provedení klinického hodnocení nejvýše profesionálním způsobem (včetně včasného poskytování všech dat a informací týkajících se klinického hodnocení, a CRF – Case Report Forms poskytovatelem zdravotních služeb a zkoušejícím, popřípadě elektronických CRF, tzv. e-CRF).
- 3) Poskytovatel zdravotních služeb prohlašuje, že jak on tak i zkoušející mají zkušenosti, schopnosti, v péči přiměřený počet odpovídajících subjektů a zdroje, včetně personálu a vybavení, aby mohli přesně, účelně a včas provést klinické hodnocení profesionálním a kvalifikovaným způsobem a že tyto zdroje budou trvale používat tak, aby klinické hodnocení takto provedli.
- 4) Zkoušející prohlašuje, že není zaměstnancem nebo zástupcem CRO.
- 5) V případě jakéhokoli rozporu či neshody mezi náležitostmi obsaženými v protokolu a v této smlouvě budou smluvní podmínky určující pro plnění právních závazků smluvních stran, zatímco protokol bude určující pro způsob vedení tohoto klinického hodnocení.

Drug”) pursuant to the Protocol (defined below) at the Medical Facility (further, the “**Clinical Study**”), which CRO is conducting as an independent contractor for the benefit of Sponsor which is the producer of the Study Drug, being represented within the European Union by Diagram B.V. located at Dokter Stolteweg 96, 8025AZ Zwolle, the Netherlands (further individually and collectively, the “**Sponsor**”) pursuant to Protocol **CEL-03 (CELEBRATE)** and

title: “

”(the “**Protocol**”), which describes in detail the activities conducted in the Clinical Study and the division of responsibilities among Parties.

- 2) The purpose of the Agreement is to set out conditions for conducting the Clinical Study and to provide the rights and obligations of the Parties for conducting the Clinical Study, in highly professional manner (which shall include but not be limited to, Medical Facility’s and Investigator’s submitting all data and other information related to the Clinical Study to CRO or Sponsor in a timely manner, including all case report forms (CRFs), or electronic CRFs, also called e-CRFs).
- 3) The Medical Facility declares that it, and the Investigator, have the experience, capability, adequate number of subjects in care and resources including, but not limited to, personnel and equipment to accurately, efficiently and expeditiously perform the Clinical Study in a professional and competent manner and shall use these resources at all times to perform the Clinical Study in such manner.
- 4) The Investigator declares that he/she is not an employee or agent of CRO.
- 5) If there is any discrepancy or conflict between the terms contained in the Protocol and this Agreement, the terms of the Agreement shall govern and control with regards to legal obligations of the Parties and the Protocol shall govern and control with regards to the conduct of the Clinical Study.

II. Zahájení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude zahájeno na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv, souhlasného stanoviska příslušné lokální etické komise a příslušné multicentrické etické komise (dále souhrnně jen „**SÚKL/etické komise**“).
- 2) Kopie rozhodnutí a souhlasného stanoviska podle odst. 1 budou uloženy u poskytovatele zdravotních služeb u zkoušejícího v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.

III. Místo a doba provedení klinického hodnocení a řešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na [REDACTED] poskytovatele zdravotních služeb (dále jen „**řešitelské centrum**“), v čele se zkoušejícím jako hlavním zkoušejícím a dalšími pověřenými zaměstnanci poskytovatele zdravotních služeb (dále jen „**Studijní tým**“).
- 2) Ke změně řešitelského centra a ve jmenování či doplnění pověřených pracovníků může dojít jen po dohodě CRO, nebo zadavatele, poskytovatele zdravotních služeb a zkoušejícího. Písemný doklad o takové dohodě musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.
- 3) Klinické hodnocení nebude v řešitelském centru zahájeno dříve, než vejde v platnost tato smlouva a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Zařazování subjektů hodnocení do klinického hodnocení mezinárodně začne v [REDACTED] a předpokládá se, že náběr bude ukončen přibližně v [REDACTED] a že klinické hodnocení potrvá přibližně do [REDACTED]. Doba provádění klinického hodnocení může být v jeho průběhu prodloužena nebo zkrácena. CRO písemně oznámí poskytovateli zdravotních služeb a zkoušejícímu případné změny v předpokládaném čase potřebném k řádnému provedení klinického hodnocení. Změny doby trvání klinického hodnocení není nutno provádět prostřednictvím dodatku této smlouvy.
- 4) Klinické hodnocení subjektů nebude zahájeno

II. Commencement of the Clinical Study

- 1) The Clinical Study will be commenced on the basis of a permit from the State Institute for Drug Control, the concurring opinion of the relevant local ethics committee and the relevant multi-center ethical committee (further collectively, the “**Regulatory Authority/Ethics Committees**“).
- 2) Copies of the decision and of the concurring opinion pursuant to par. 1 will be filed at the Medical Facility, with the Investigator, in the documentation about the conduct of the Clinical Study.

III. Place and term of conducting the Clinical Study and the Study Site

- 1) The Clinical Study shall be conducted at [REDACTED] of the Medical Facility (further, the “**Study Site**”), headed by the Investigator as the principal investigator and other authorized employees of Medical Facility (further, the “**Study Team**”).
- 2) Changes in the Study Site and appointment or addition of authorized employees can be made only after Agreement between CRO or Sponsor, the Medical Facility and the Investigator. A written document about such Agreement must be filed in the documentation about the conduct of the Clinical Study.
- 3) The Clinical Study will not be started in the Study Site before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Study subject enrolment will begin internationally in [REDACTED] and enrolment is expected to be completed on or about [REDACTED] and that the Study will be completed on or about [REDACTED]. The term of the Clinical Study may be extended or shortened during its course. CRO will inform the Medical Facility and the Investigator of any changes related to the expected term of the conduct of the Clinical Study. Changes of the term of the Clinical Study will not necessitate an amendment hereto.
- 4) No patient treatments will be initiated prior to

dříve, než bude obdržen souhlas všech příslušných etických komisí a jakákoliv další povolení, která jsou nezbytná k provádění tohoto klinického hodnocení.

- 5) Ukáže-li se v průběhu klinického hodnocení, že nebude možné jej ukončit včas v předpokládaném termínu, zkoušející je tuto skutečnost povinen neprodleně oznámit CRO.

IV.

Základní podmínky pro provádění klinického hodnocení

- 1) Zkoušející provede klinické hodnocení při dodržení příslušných právních předpisů, včetně, nikoliv však výlučně zejména zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů a zásadami stanovenými:
- a) v protokolu klinického hodnocení vydaném zadavatelem a v souladu s požadavky všech příslušných etických komisí. Případné změny protokolu lze provést jen s písemným souhlasem zadavatele a všech smluvních stran, na základě ohlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, popř. schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv a souhlasného stanoviska etické komise, ledaže je to nezbytné k odvrácení akutního nebezpečí hrozícího subjektům klinického hodnocení. Zkoušející se zavazuje na důkaz svého souhlasu postupovat podle protokolu předat CRO podepsanou stranu 2 protokolu nazvanou Signature page.
- b) v instrukci zadavatele nazvané **Investigator brochure** obsahující veškeré v současné době známé informace o léčivu a jeho vlastnostech. Tento dokument bude připojen k dokumentaci o provedení klinického hodnocení; a
- c) v povolení vydaném k provedení klinického hodnocení Státním ústavem pro kontrolu léčiv v případech, kdy klinické hodnocení vyžaduje takovéto povolení, jakož i souhlasném stanovisku etických komisí ve smyslu čl. II. smlouvy.

receipt of approval of all relevant Ethics Committees and any other approvals required to conduct the Clinical Study.

- 5) If, during the Clinical Study, it becomes apparent that the Clinical Study will not be completed on schedule, the Investigator has to notify CRO immediately.

IV.

Basic conditions for conducting the Clinical Study

- 1) While conducting the Clinical Study, the Investigator shall comply with all applicable legal regulations, including in particular, but not limited to Act no. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals, as amended, Act no. 372/2011 Coll. on Medical Services, as amended, Decree no. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, and in accordance with:
- a) the Protocol of the Clinical Study issued by the Sponsor and in strict accordance with the requirements of all relevant Ethics Committees. The Protocol can be changed only with the written consent of Sponsor and all Parties, on the basis of a notification to the State Institute for Drug Control or an approval from the State Institute for Drug Control, and the concurring opinion of the Ethics Commission, unless to eliminate an immediate hazard to Clinical Study subjects. The Investigator agrees, as an evidence of his consent to follow the Protocol, to deliver to CRO the signed page 2 of the Protocol titled Signature page.
- b) the Sponsor's instruction titled **Investigator brochure** which contains all presently known information about the Study Drug and its qualities. This document shall be attached to the documentation about the conduct of the Clinical Study; and
- c) the permit to conduct the Clinical Study issued by the State Institute for Drug Control, in cases where such permit is required, and the concurring opinion of the Ethics Committee as specified in art. II. of the Agreement.

- 2) Klinické hodnocení bude provedeno ve shodě s etickými normami České lékařské komory, správnou klinickou praxí, podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace Světové asociace lékařů, jakož i směrnicí o Správné klinické praxi (Guideline for Good Clinical Practice) stanovenou mezinárodní konferencí pro harmonizaci technických požadavků pro registraci humánních léčivých přípravků (International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use), (dále jen „**ICH GCP Guidelines**“), americkým federálním zákonem o jídle, léčivech a kosmetických prostředcích (U.S. Federal Food, Drug and Cosmetic Act), v platném znění, americkými předpisy FDA, článek 21, ustanovení 50, 54, 56 a 312, je-li to aplikovatelné, americkým zákonem o zahraničních korupčních praktikách, britským zákonem o úplatkářství a dalšími příslušnými obecně závaznými dokumenty.
- 3) Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. a) a b) jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen pracovníkům řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. III. odst. 1 této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI.
- 4) Zkoušející se dále zavazuje předat CRO řádně vyplněný a podepsaný formulář FDA 1572, je-li tento zadavatelem požadován.
- 5) Příslušné záznamy týkající se tohoto klinického hodnocení, včetně záznamů o identifikaci subjektů hodnocení, klinických pozorováních, laboratorních testech, přijetí léků a jejich předání, budou náležitě vedeny tak, aby zkoušející a poskytovatel zdravotních služeb byli schopni poskytnout zadavateli hodnocení úplné a přesné informace o všech aspektech a výsledcích tohoto klinického hodnocení. CRO a/nebo zadavateli nebo jeho pověřeným zástupcům bude po přiměřeném avízu umožněno tyto studijní záznamy (včetně výše uvedených) prověřovat a auditovat.
- 6) Poskytovatel zdravotních služeb zajistí správné zacházení s hodnoceným léčivem a jiným léčivem používaným v souladu s prováděním klinického hodnocení (včetně placeba), pouze v souladu s Protokolem, správnou lékárenskou praxí a
- 2) The Clinical Study shall be conducted in accordance with the ethical standards of the Czech Medical Association, good clinical practice, conditions under the World Medical Association's Declaration of Helsinki and the Guideline for Good Clinical Practice set by the International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (further the "**ICH GCP Guidelines**"), the U.S. Federal Food, Drug and Cosmetic Act, as amended, and regulations of the FDA, Title 21 parts 50, 54, 56 & 312, if applicable, the US Foreign Corrupt Practices Act, the UK Bribery Act and other generally accepted applicable documents.
- 3) The documents specified in par. 1 (a) and (b) are confidential, and information about their contents may be provided only to employees of the Study Site authorized or named pursuant to art. III. par. 1 of this Agreement and to institutions specified in art. VI.
- 4) The Investigator agrees further, to deliver to CRO a duly completed and signed form FDA 1572, if the Sponsor requires so.
- 5) Adequate records with respect to the Clinical Study shall be maintained, including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition, in all cases sufficient to enable the Investigator and Medical Facility to furnish the Sponsor with complete and accurate information regarding all aspects and results of the Clinical Study. CRO and/or Sponsor or Sponsor's designees shall be allowed to inspect and audit the records (including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition) and other Clinical Study related information upon reasonable advance notice.
- 6) The Medical Facility will secure proper handling of the Study Drug and any related medication used in the Clinical Study (including placebo), only in accordance with Protocol, Good Pharmaceutical Practice and Decree no.

vyhláškou č. 226/2008 Sb. Postup nakládání s hodnoceným léčivem a jeho skladování bude blíže upřesněn monitorem určeným zadavatelem.

226/2008 Coll. Procedures for handling the Study Drug will be communicated by a Sponsor-designated monitor.

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a informovaný souhlas

- 1) Nábor subjektů klinického hodnocení bude provádět [REDACTED] a nábor je kompetitivní.
- 2) Zařazení subjektů klinického hodnocení do klinického hodnocení bude možné:
 - a) jen s písemným informovaným souhlasem podle § 51 odst. 2 písm. h) zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a § 8 vyhlášky č. 226/2008 Sb., d) včetně přílohy, ve znění pozdějších předpisů, a po řádném poučení; popř.
 - b) v souladu s požadavky stanovenými v § 52 zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů.

Iniciální zkrácený písemný informovaný souhlas bude od subjektů klinického hodnocení získávat [REDACTED] při zařazování, úplný písemný informovaný souhlas bude získávat od subjektů klinického hodnocení zkoušející v průběhu hospitalizace na řešitelském centru.

- 3) Při zpracování, vyžádání a uchování informovaného souhlasu jsou CRO, zadavatel, zkoušející i poskytovatel zdravotních služeb povinni dbát příslušných právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. této smlouvy. V klinickém hodnocení nebude použit žádný formulář informovaného souhlasu, který nebyl nejprve schválen zadavatelem nebo v zastoupení zadavatele.
- 4) Doklad týkající se tohoto souhlasu zkoušející uchová dle interních předpisů svého poskytovatele zdravotních služeb. Žádný subjekt klinického hodnocení při tom nemůže být zařazen do klinického hodnocení bez získání tohoto informovaného souhlasu.
- 5) Pokud zkoušející v průběhu klinického hodnocení zjistí, že subjekt hodnocení zařazený do

V.

Selection of trial subjects for Clinical Study and informed consent

- 1) The enrolment of Clinical Study subjects will be done by [REDACTED] ([REDACTED]) in the Clinical Study is competitive.
- 2) The Clinical Study subjects may be included in the Clinical Study only:
 - a) with informed written consent pursuant to § 51 par. 2 (h) of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and § 8 Decree no. 226/2008 Coll., including annex, as amended, and after they have been duly instructed; or
 - b) in compliance with the legal requirements stipulated in § 52 of Act no. 378/2007 Coll., as amended.

The initial shortened written informed consent will be obtained from clinical trial subjects by the [REDACTED] during enrollment, full written informed consent will be obtained from clinical trial subjects by the Investigator during hospitalization at the Study Site.

- 3) When drafting, requesting and filing the informed consent, CRO, Sponsor, the Investigator and the Medical Facility have to comply with the relevant legal regulations and recommendations mentioned, in particular, in art. IV. of this Agreement. No informed consent document will be filed or used in the Clinical Study unless it has been approved by Sponsor or on behalf of Sponsor.
- 4) The Investigator will retain such consenting document according to the policies of the Medical Facility. No subject may be enrolled in the Clinical Study until such informed consent has been obtained.
- 5) If the Investigator discovers during the course of the Clinical Study that a study subject included

klinického hodnocení nevyhovuje kritériím pro zařazení, v souladu s protokolem subjekt hodnocení z klinického hodnocení vyřadí a okamžitě o tom v souladu s protokolem informuje CRO resp. po dohodě s CRO, v případě výjimky, postupuje v souladu s touto smlouvou a výjimkou.

- 6) Zkoušející, poskytovatel zdravotních služeb, zadavatel i CRO jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát příslušných právních předpisů o ochraně osobních údajů a informací o subjektech zařazených do klinického hodnocení.

VI.

Sledování (monitorování) a kontrola průběhu klinického hodnocení

- 1) Průběh a provádění klinického hodnocení budou kontrolovány a sledovány ve smyslu právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. odst. 1 této určené monitoru Zadavatele, kterým poskytovatel zdravotních služeb i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů, vyšetření a jiných záznamů o subjektech zařazených do klinického hodnocení.
- 2) Průběh klinického hodnocení a jeho výsledky mohou být kontrolovány také auditory CRO či zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů. Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející se zavazují poskytnout zmíněným auditorům veškerá klinická data zapsaná do CRF (case report form) jakož i další relevantní informace, včetně generovaných jako výsledky prováděného klinického hodnocení.
- 3) Obdrží-li poskytovatel zdravotních služeb nebo zkoušející oznámení o tom, že místo provádění klinického hodnocení bude předmětem šetření či auditu jakéhokoli státního či kontrolního orgánu, taková smluvní strana o tom neprodleně uvědomí CRO. Jestliže taková smluvní strana neobdrží takové oznámení o šetření či auditu předem, uvědomí CRO při první vhodné příležitosti.
- 4) Každý ze subjektů klinického hodnocení musí být poučen podle čl. V. odst. 2 této smlouvy a

in the Clinical Study does not meet its entry criteria, he shall in accordance with the Protocol remove the study subject from the Clinical Study and immediately in accordance with the Protocol inform CRO or, as an exception, after Agreement with CRO leave the study subject in the Clinical Study in accordance with this Agreement and exception.

- 6) The Investigator, the Medical Facility, Sponsor and CRO are required, during the Clinical Study and after it is completed, pursuant to the applicable legal regulations, to ensure protection of personal data and information about the subjects included in the Clinical Study.

VI.

Monitoring and inspection of the conduct of the Clinical Study

- 1) The conduct of the Clinical Study shall be inspected and monitored in accordance with the legal regulations and recommendations stated, in particular, in art IV. par. 1 of this Agreement by Sponsor's designated monitors, to whom the Medical Facility and the Investigator shall permit access to all information acquired in the Clinical Study and to all results of laboratory tests, examinations and other records about the subjects included in the Clinical Study.
- 2) The conduct and results of the Clinical Study may also be inspected by CRO's or the Sponsor's auditors; this does not affect the right of inspection of the relevant authorities of the Czech Republic and foreign inspection offices. The Medical Facility and the Investigator agree to provide to the above-mentioned auditors all clinical data recorded in the CRF (case report form) as well as other relevant information, including information generated as results of the conducted Clinical Study.
- 3) In the event that the Medical Facility or Investigator receives notice that the Study Site shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall inform CRO immediately. In the event that the Party does not receive prior notice of such investigation or audit, the Party shall notify CRO at the first available opportunity.
- 4) Each of the Clinical Study subjects must be instructed pursuant to art. V. par. 2 of this

informován také o tom, že údaje získané o něm v průběhu klinického hodnocení mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným kontrolním orgánům v České republice i mimo ni a v rámci Evropského hospodářského společenství.

VII. Jiná ustanovení

- 1) Zadavatel poskytne prostřednictvím svých zmocněnců poskytovateli zdravotních služeb a zkoušejícímu veškerý materiál (včetně, nikoliv však výlučně, hodnoceného léčiva, poskytnutého vybavení, apod.) vymezený v protokolu klinického hodnocení, který je nezbytný k provádění klinického hodnocení tak, aby mohly být dodrženy podmínky klinického hodnocení uvedené v čl. III. této smlouvy.
- 2) Hodnocené léčivo i ostatní materiál poskytnuté zadavatelem nebo jeho jménem, jejichž specifikace je uvedena v protokolu o klinickém hodnocení (čl. IV. odst. 1 písm. a) této smlouvy) použije řešitelské centrum a zkoušející pouze pro provádění klinického hodnocení. Všechny hodnotící materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí řešitelské centrum a zkoušející dle instrukcí zadavatele nebo jménem zadavatele.
- 3) Hodnocené léčivo nesmí být poskytnuto jiné třetí osobě mimo osob přesně stanovených v protokolu a musí být použito pouze v souladu s podmínkami protokolu.
- 4) Zkoušející a poskytovatel zdravotních služeb se zavazují uschovat veškerou dokumentaci o provedení klinického hodnocení i dokumentaci vztahující se k subjektům klinického hodnocení po dobu 15 let od data ukončení klinického hodnocení. Pro případ, že prvotní údaje budou dostupné pouze v elektronické podobě, zavazuje se zkoušející pro účely jejich ověření pořídit výtisky těch dat, která se týkají subjektů klinického hodnocení a jsou významná pro klinické hodnocení. Tyto výtisky budou opatřeny datem a podpisem zkoušejícího a řádně uchovány.
- 5) Zadavatel bude oprávněn uchovávat originály všech CRF (Case Report Forms) (nebo e-CRF), které budou zároveň jeho vlastnictvím. Originály všech dalších záznamů a materiálů budou uchovány poskytovatelem zdravotních služeb a

Agreement and also informed that the data acquired about him/her in the course of the Clinical Study may be used and submitted to the appropriate inspection authorities for purposes of inspection both inside and outside of the Czech Republic and the European Economic Community.

VII. Other provisions

- 1) Sponsor, through its designees, shall provide the Medical Facility and the Investigator with all materials (including Study Drug, provided equipment, etc.) specified to be provided by the Clinical Study Protocol, which are necessary to conduct the Clinical Study, so that the terms of the Clinical Study provided in art. III. of this Agreement can be met.
- 2) The Study Site and the Investigator shall use the Study Drug and other material provided by or on behalf of Sponsor, the specifications of which are provided in the Clinical Study Protocol (art. IV par. 1 (a) of this Agreement), only for conducting the Clinical Study. The Study Site and the Investigator shall return all evaluation materials, which are not used in the Clinical Study as instructed by or on behalf of Sponsor.
- 3) The Study Drug may not be transferred to any third party except as specifically provided in the Protocol, and may be used only in accordance with the Protocol.
- 4) The Investigator and the Medical Facility agree to preserve all documentation about the conduct of the Clinical Study and documentation related to the Clinical Study subjects for 15 years from the date the Clinical Study is completed. If any source data are kept on computer files only, for the purpose of source data verification, the Investigator agrees to make a print out of all data related to the Clinical Study subjects relevant to the Clinical Study. These print-outs will be dated and signed by the Investigator and duly retained as source documents.
- 5) The Sponsor will be entitled to keep originals of all case reports forms (CRFs) (or e-CRFs), which will be the property of the Sponsor. The originals of all other records and materials will be maintained by the Medical Facility and will be

bude s nimi nakládáno dle platných zákonů a nařízení. Na vyžádání budou kopie těchto dokumentů poskytnuty zadavateli.

- 6) Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející se zavazují, že pokud použijí k provedení analýzy pro účely klinického hodnocení jakoukoliv externí laboratoř, zajistí, aby tato laboratoř byla způsobilá k provedení takové práce podle zásad správné laboratorní a klinické praxe. Způsobilost externí laboratoře se prokazuje příslušným certifikátem uděleným laboratoři k provádění takovýchto analýz.
- 7) Zkoušející a poskytovatel zdravotních služeb se zavazují, že nebudou používat názvu ani výrobků CRO či zadavatele souvisejících s prováděním tohoto klinického hodnocení za účelem jakékoli propagace či reklamy bez jejich předchozího souhlasu.
- 8) CRO se zavazuje neuvádět veřejně jméno zkoušejícího v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nad rámec stanovený v článku X. odst. 4 této smlouvy.
- 9) IT Bezpečnost – Zadavatel prohlašuje, že do dne podpisu smlouvy vnesl všechny požadavky na IT vybavení, včetně systémových a přístupových práv, potvrzuje jejich funkčnost a v budoucnu nebude vyžadovat další požadavky a podmínky. Zadavatel si je vědom, že při případných budoucích požadavcích mu nemusí být ze strany poskytovatele zdravotních služeb vyhověno.

VIII.

Nežádoucí příhody v průběhu klinického hodnocení

- 1) Zkoušející je povinen bezodkladně sdělit CRO a/nebo jinému zmocněnci zadavatele dle možného písemného požadavku zadavatele telefonicky, faxem či elektronickou poštou jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu, jakož i závažný nežádoucí a neočekávaný nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení.
- 2) Nežádoucí a závažné nežádoucí příhody jakož i závažné nežádoucí účinky a neočekávané závažné nežádoucí účinky jsou definovány v § 3 odst. 4-6 zákona č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a podléhají zaznamenání a hlášení zkoušejícím dle tohoto zákona jakož i v souladu s ICH GCP Guidelines.

held in accordance with all applicable laws and regulations. A copy of such materials will be provided to the Sponsor upon request.

- 6) The Medical Facility and the Investigator agree that if any external laboratory is used to perform analyses for the purposes of the Clinical Study, they will ensure that the laboratory is qualified to perform such work pursuant to the principles of good laboratory and clinical practice. The qualification of the external laboratory shall be proved by the appropriate certificate issued to the laboratory to perform such analyses.
- 7) The Investigator and the Medical Facility agree not to use the name or products of CRO or Sponsor connected with the Clinical Study for purposes of promotion or advertising without their prior consent.
- 8) CRO agrees not to make public the name of the Investigator connected with the Clinical Study other than as provided in article X. par. 4 of this Agreement.
- 9) IT Security – The Sponsor declares that by the date of signing the contract it has raised all requirements for the IT equipment, including system and access rights, confirms their functionality and will not require further requirements and conditions in the future. The Sponsor is aware that any future requirements may not be met by the Medical Facility.

VIII.

Adverse events in the course of the Clinical Study

- 1) The Investigator shall, without delay, inform CRO and/or such other Sponsor designee as Sponsor may request in writing by telephone, fax or electronic mail of any serious adverse events or serious adverse drug reactions and unexpected adverse drug reactions, which occur during the Clinical Study.
- 2) Adverse events and serious adverse events as well as serious adverse drug reactions and unexpected serious adverse drug reactions are defined in § 3 par. 4-6 of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and are to be recorded and reported by the Investigator pursuant to the above Act and pursuant to the ICH GCP Guidelines.

IX.
Pojištění a odškodnění

- 1) Zadavatel, v souladu s ust. § 52 zák. č. 378/2007 Sb. v platném znění, zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího, poskytovatele zdravotních služeb a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu klinického hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu klinického hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení.
- 2) Pojištění v odst. 1) se nevztahuje na případy, kdy došlo k zařazení subjektu klinického hodnocení do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu či újmy na zdraví subjektu klinického hodnocení na základě nedbalosti zkoušejícího či jiného člena řešitelského centra, porušením Protokolu či instrukcí předaných řešitelskému centru CRO zadavatelem či jakýmkoliv jiným zmocněncem zadavatele.
- 3) Poskytovatel zdravotních služeb prohlašuje, že má dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách uzavřenu pojistnou smlouvu na pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při poskytování zdravotní péče. Tato pojistná smlouva je uzavřena v zákonem požadovaném rozsahu a neobsahuje pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění klinického hodnocení. Dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb. musí být pojištění uzavřeno po celou dobu, po kterou poskytovatel zdravotních služeb poskytuje zdravotní péči.
- 4) Zkoušející a poskytovatel zdravotních služeb se zavazují písemně informovat CRO a zadavatele o jakémkoli případě reklamace vad hodnocených léčiv a dalších výrobků použitých při klinickém hodnocení, které poskytnul zadavatel, nebo byly poskytnuty jeho jménem.
- 5) Smluvní strany se zavazují plně spolupracovat při řešení případů uvedených v tomto článku IX. smlouvy.

X.
Ochrana důvěrných informací

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace úmyslně nebo

IX.
Insurance and indemnification

- 1) The Sponsor, in accordance with par. 52 of Act No. 378/2007 Coll. as amended, has arranged liability insurance for the Investigator, the Medical Facility and the Sponsor for the entire duration of the Clinical Study, through which compensation in the event of death or in the event of injury to the health of the Clinical Study subjects as result of conducting the Clinical Study is covered.
- 2) The insurance in par. 1) does not apply in cases where a Clinical Study subject was included without obtaining informed consent or where a Clinical Study subject was injured due to negligence of the Investigator or another member of the Study Site, or violation of the Protocol or instructions given to the Study Site by Sponsor, CRO, or any other Sponsor designee.
- 3) The Medical Facility declares that it has insurance coverage in accordance with § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., on Medical Services, with respect to liability it may have while providing medical care. This insurance coverage is in correlation with the applicable laws and does not include liability insurance with respect to conducting a Clinical Study. According to § 45 par. 2 ltr. n) of Act no. 372/2011 Coll., this insurance coverage must be valid for the entire length of the Medical Facility's provision of medical care.
- 4) The Investigator and the Medical Facility agree to inform CRO and Sponsor in writing about any instance of recall of Study Drug or other products used in the Clinical Study provided by or on behalf of the Sponsor
- 5) The Parties agree to cooperate fully in resolving the situations described in this Article IX. hereof.

X.
Protection of Confidential Information

- 1) Confidential information for purposes of this Agreement means any information provided by

opomenutím poskytnuté zadavatelem nebo jeho jménem nebo generované poskytovatelem zdravotních služeb nebo zkoušejícím vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci (dále jen „**důvěrné informace**“); zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace třebaže nejsou označené vysloveně jako důvěrné. Důvěrnost vlastnických informací, publikací, publikačních práv, práv z duševního vlastnictví a odškodnění přetrvává i po ukončení klinického hodnocení

- 2) Za důvěrné informace se nepovažují informace, které jsou v době předání považovány za dlouhodobě známé mezi odbornou veřejností nebo byly publikovány.
 - 3) Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný, než určený v instrukcích daných zadavatelem nebo jeho jménem. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví zadavatele a/nebo jeho zmocněnce a budou drženy poskytovatelem zdravotních služeb a zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy poskytovatel zdravotních služeb nebo zkoušející prokážou, že se jedná o informace veřejně přístupné.
 - 4) Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit (například na základě žádosti příslušného soudu, příslušného správního úřadu či jiné vládní instituce), poskytovatel zdravotních služeb nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí CRO. Smluvní strany se zavazují zveřejnit důvěrné informace v zákonem stanovených případech oprávněným subjektům popř. etické komisi a osobám pověřeným CRO pouze v nezbytně nutném rozsahu.
 - 5) CRO, poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jímž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.
 - 6) Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející se zavazují předat CRO po ukončení klinického hodnocení všechny jim svěřené materiály,
- 2) Confidential Information does not include information which is, at the time it is delivered, considered to have been known for a long time among the expert public or which was published.
 - 3) The Medical Facility and the Investigator may not make the Confidential Information available to third parties, or use it for a purpose other than as specified in instructions given by or on behalf of Sponsor. Confidential Information shall belong exclusively the Sponsor and/or its designees, and shall be maintained in secrecy by the Medical Facility and the Investigator at a place assigned for such information, except in cases where the Medical Facility or the Investigator prove that the information is publicly available.
 - 4) If it is necessary to make Confidential Information available for reasons provided by law (including but not limited to an order or requirement of a court of competent jurisdiction, administrative agency or other governmental body), the Medical Facility or the Investigator shall inform CRO of this without delay. The Parties agree to make Confidential Information public in cases provided by law to authorised subjects or the Ethics Commission and persons authorized by CRO only to the extent necessary.
 - 5) CRO, the Medical Facility and the Investigator agree to inform all persons participating in the Clinical Study and persons to whom Confidential Information is made available about the duty of secrecy in accordance with this Agreement; such persons are then bound by the same duty of secrecy.
 - 6) The Medical Facility and the Investigator agree to deliver to CRO, after completion of the Clinical Study, all materials, documents and

dokumenty a informace s výjimkou případů stanovených zákonem.

- 7) Smluvní strany se zavazují uschovávat veškeré dokumenty a informace týkající se finančních vyrovnání mezi smluvními stranami důvěrně.

XI.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) Výsledky klinického hodnocení jsou výlučným vlastnictvím zadavatele. Případné patentové žádosti k vynálezům či vylepšením stávajících léčebných postupů vytvořených v průběhu nebo z výsledků klinického hodnocení budou písemně oznámeny zadavateli, převedeny na zadavatele a přihlášeny na jméno zadavatele, bez další potřeby kompenzace poskytovatele zdravotních služeb nebo zkoušejícího zadavatelem.
- 2) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou poskytovatelem zdravotních služeb či zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Rozhodnutí o možnostech publikace je v plné zodpovědnosti zadavatele. Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející se zavazují, že projednají se zadavatelem publikaci prací či ústních prezentací včetně odborných rukopisů, abstraktů, plakátů a obrazových prací o průběhu či výsledcích klinického hodnocení nejméně šedesát (60) dnů před předáním publikace do tisku.
- 3) Zároveň má zadavatel právo vyžadovat aby jakákoliv publikace nebo prezentace týkající se práce popsané v této smlouvě uznala podporu zadavatele.
- 4) Poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející berou na vědomí, že nesmějí vydat žádnou odbornou publikaci k vynálezům nebo objevům generovaným během provádění klinického hodnocení či publikaci k léčivu dříve, než zadavatel podá patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků klinického hodnocení bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu.

XII.

Trestní bezúhonnost

- 1) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že jemu a podle jeho nejlepších vědomostí ani žádnému jinému

information received from CRO, except for cases provided by law.

- 7) The Parties agree to keep all documents and information concerning the financial arrangements between the Parties confidential.

XI.

Ownership, protection, and publication of Clinical Study results

- 1) The results of the Clinical Study are owned exclusively by the Sponsor. Any patent applications to inventions or improvements of existing medical procedures discovered in the course of or from the results of the Clinical Study will be disclosed in writing to Sponsor, assigned to Sponsor, and registered in the name of Sponsor without any further compensation by Sponsor to Medical Facility or Investigator.
- 2) Neither the Medical Facility nor the Investigator shall publish the results of the Clinical Study or part thereof without the Sponsor's prior written consent. Decisions about publication opportunities are fully within the Sponsor's responsibility. The Medical Facility and the Investigator agree that they will discuss publication of any publications or oral presentations, including without limitation expert manuscripts, abstracts, posters, and visual works about the course or results of the Clinical Study with the Sponsor at least sixty (60) days prior to the proposed submission of such drafts.
- 3) In addition, the Sponsor shall have the right to require that any publication or presentation concerning the work performed hereunder acknowledges the Sponsor's support.
- 4) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that they may not issue any expert manuscript about the inventions or discoveries made in the performance of the Clinical Study or related to the Study Drug before the Sponsor applies for patent registration, if, given the nature of the Clinical Study results, such application is possible.

XII.

Clean criminal records

- 1) The Investigator represents and warrants that neither he nor, to the best of his knowledge, any

členu řešitelského týmu nebyl nikdy vysloven zákaz činnosti ani nebyl trestán za spáchání trestného činu, za který může být lékaři zákaz činnosti ve zdravotnictví uložen.

- 2) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že on ani žádný z členů řešitelského týmu nikdy nebyl v souvislosti s prováděním klinického hodnocení obviněn, vyšetřován ani odsouzen.

XIII. Řešení sporů a smírčí řízení

- 1) Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí platnými zákony a předpisy České republiky.
- 2) Smluvní strany se zavazují při provádění klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit smírným jednáním obvyklým u smluvních stran.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že k projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou vyřešeny smírem podle odst. 2, jsou příslušné soudní orgány České republiky.

XIV. Finanční vyrovnání

- 1) Zadavatel, prostřednictvím svého pověřeného plátce bude poskytovat finanční podporu uvedenou v příloze č. 1 této smlouvy za účelem provádění klinického hodnocení v souladu s podmínkami Protokolu.
- 2) Zdravotnické zařízení a zkoušející tímto berou na vědomí a souhlasí s tím, že platby splatné v rámci této dohody mají být zaplacený prostřednictvím pověřeného plátce zadavatele. Zadavatel vykoná přiměřené úsilí k zajištění včasného dodání těchto plateb.

XV. Doba platnosti smlouvy

- 1) Tato smlouva se uzavírá na dobu provádění klinického hodnocení.
- 2) V následujících případech je poskytovatel zdravotních služeb, zadavatel, nebo CRO

other member of the study team, was ever prohibited from practicing or was sentenced for a crime for which a doctor may be prohibited from practicing in the medical field.

- 2) The Investigator declares that neither he/she nor any member of the study team has ever, in connection with the conduct of a Clinical Study, been accused, investigated or convicted.

XIII. Dispute resolution and conciliation proceedings

- 1) The Parties have agreed that the legal relationships arising under this Agreement shall be governed by the valid laws and regulations of the Czech Republic.
- 2) The Parties agree to assist each other in conducting the Clinical Study and to resolve any disputes or differences of opinion about work procedures and methods through their usual negotiations.
- 3) The Parties take note of and agree that any disputes which are not settled through cooperation pursuant to par. 2 shall come under the jurisdiction of the courts of the Czech Republic.

XIV. Financial provisions

- 1) Sponsor through Sponsor's designated payer will provide the financial support set out in Appendix no. 1 attached to this Agreement for the conduct of the Clinical Study in accordance with the terms of the Protocol.
- 2) The Medical Facility and Investigator hereby acknowledges and agrees that payments due under this Agreement are to be paid through Sponsor's designated payer. Sponsor shall exercise reasonable efforts to ensure timely delivery of such payments.

XV. Term of the Agreement

- 1) This Agreement is concluded for the duration of the Clinical Study.
- 2) In the following situations Medical Facility, Investigator, Sponsor, or CRO with Sponsor's

s předchozím písemným souhlasem zadavatele kterákoliv ze smluvních stran oprávněna ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, která je účinná po uplynutí třiceti (30) dnů ode dne následujícího po doručení smluvním stranám:

- a) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy a pokud nebude sjednána náprava do uplynutí třiceti (30) dnů;
 - b) pokud bude rozhodnuto, že je některá smluvní strana v úpadku podle insolvenčního zákona č. 182/2006 Sb., ve znění pozdějších předpisů;
 - c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;
 - d) bude-li riziko pro subjekty klinického hodnocení neúměrně zvýšeno;
 - e) pokud potřebné oprávnění, ohlášení, povolení nebo souhlas nezbytné k provedení klinického hodnocení jsou revokovány, pozbydou platnosti bez příslušného prodloužení, klinické hodnocení je pozastaveno, zakázáno, nebo není zahájeno ve stanovené době od vzniku oprávnění;
 - f) v případě, že vhodné subjekty nejsou do klinického hodnocení zařazeny včas, takže je ohrožen dohodnutý časový rozvrh;
 - g) v případě, že celkový nábor subjektů v multicentrickém klinickém hodnocení dle protokolu byl dosažen; nebo
 - h) v případě, že se zkoušející stane nedůvěryhodným či bude diskvalifikován z provedení klinického hodnocení (debarment and disqualification) a bude zařazen na tzv. „černou listinu“ vedenou FDA v souladu s Generic Drug Enforcement Act z roku 1992, a nebude určen náhradní zkoušející v průběhu šedesáti (60) dní a ten nebude odmítnut zadavatelem.
- 3) CRO má dále právo ukončit své působení jako smluvní strana této smlouvy písemnou výpovědí účinnou po uplynutí třiceti (30) dnů ode dne následujícího po doručení zkoušejícímu a poskytovateli zdravotních služeb:

a) z jakýchkoliv důvodů uvedených v článku

prior written consent, may terminate this Agreement by giving thirty (30) days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Parties:

- a) if any Party fails to fulfil any of the provisions of this Agreement unless cured within the aforesaid thirty (30) day period;
 - b) if it is declared that any Party to this Agreement is in bankruptcy proceedings according to the insolvency Act no. 182/2006 Coll., as amended;
 - c) if any Party loses its authorization to practice in the given field;
 - d) if the risk for Clinical Study subjects increases disproportionately;
 - e) if a necessary authorization, notification, permit or consent necessary for conducting of the Clinical Study is revoked, its validity expires without appropriate extension, the Clinical Study is suspended, prohibited or is not commenced within the statutory time period from the date that the authorization arose;
 - f) in the event of an inadequate rate of adding suitable subjects to the Clinical Study which endangers the agreed time schedule;
 - g) if the enrolment for the overall multicenter trial pursuant to the Protocol has been met; or
 - h) if the Investigator is debarred or disqualified under the Generic Drug Enforcement Act of 1992 and is added to the “Black list” maintained by FDA, and a substitute investigator cannot be located within sixty (60) days unless waived by the Sponsor.
- 3) CRO may remove itself as a party to this Agreement by giving thirty (30) days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Investigator and the Medical Facility for the following reasons:

a) for any of the reasons set forth in Sections

XV. 2 a) až XV. 2 c) této smlouvy;

- b) písemnou dohodou mezi CRO a, zadavatelem; nebo
- c) v případě ukončení smlouvy o provedení služeb pro toto klinické hodnocení (“MCSA”) uzavřené mezi CRO a zadavatelem,

v takových případech jsou závazky CRO v zastoupení zadavatele přebírány zadavatelem nebo jím uvedeným nástupcem. Odpovědnost CRO na základě této smlouvy v žádném případě nepřekročí oprávnění udělené CRO na základě MCSA. V případě, že během doby této smlouvy dojde ke změně rozsahu oprávnění CRO uděleného na základě MCSA, bude provedena odpovídající úprava rozsahu oprávnění na základě této smlouvy. V takovém případě přejde odpovědnost v tom rozsahu, ve kterém ji už po úpravě neponese CRO, na zadavatele nebo určený subjekt a jakékoli závazky poskytovatele zdravotních služeb vůči CRO se stanou závazky vůči zadavateli nebo určenému subjektu.

4) okamžitě po obdržení žádosti o ukončení,

- a) zastaví poskytovatel zdravotních služeb a zkoušející v lékařsky přípustném rozsahu doprovodné procedury podstupované pacienty, kteří již do klinického hodnocení vstoupili, a v možné míře omezí vznik dodatečných nákladů a výdajů;
- b) Poskytovatel zdravotních služeb předloží vyúčtování k proplacení podle pokynů zadavatele nebo CRO, které je v souladu s částkami stanovenými přílohou č. 1 této smlouvy a dále:
 - i) Seznam poskytnutých služeb a uhrazených výdajů poskytovatele zdravotních služeb za provedení klinického hodnocení před datem ukončení, přičemž tyto částky ještě nebyly zaplacený; a
 - ii) Veškeré položky nákladů poskytovatele zdravotních služeb/zkoušejícího, které nelze zrušit (v souladu s přílohou č. 1) před

XV. 2 a) through XV. 2 c) hereof;

- b) by agreement, in writing, between CRO and;or
- c) if the agreement between CRO and Sponsor regarding the performance of services for this Study (the “MCSA”) is terminated,

in which event all responsibilities undertaken by CRO on Sponsor’s behalf hereunder shall become the responsibility of Sponsor or its designee. In no event will CRO’s responsibility under this Agreement exceed the authority granted to CRO under the MCSA. To the extent CRO’s authority under the MCSA is modified during the term of this Agreement, such authority shall likewise be modified under this Agreement in which event those responsibilities no longer undertaken by CRO pursuant to such modified authority shall become the responsibility of Sponsor or its designee and any obligations of Medical Facility with respect to CRO shall be obligations with respect to Sponsor or its designee.

4) Immediately upon receipt of a notice of termination,

- a) the Medical Facility and the Investigator shall cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Clinical Study, and refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible;
- b) Medical Facility shall submit an account statement as directed by Sponsor or CRO for the remuneration, consistent with the rates specified in Appendix no. 1 hereof, of:
 - i) services supplied and amounts disbursed by Medical Facility for performing the Study before the termination date, when these amounts have not yet been paid; and
 - ii) all non-cancelable obligations properly incurred by Medical Facility/Investigator (in accordance with Appendix no. 1) before the effective termination date.

datem ukončení.

- 6) Pokud CRO či zadavatel získá v období plnění této smlouvy informace, které zpochybňují bezpečnost či účinnost studijního léčiva nebo souvisejícího produktu, anebo pokud bude studijní léčivo schváleno FDA, smluvní strany čestně vyjednejí modifikaci této smlouvy, jež se bude týkat (a) snížení počtu studovaných subjektů, (b) ukončení klinického hodnocení a/nebo (c) úpravy jakýchkoli dalších příslušných ustanovení vyplývajících z této smlouvy.
- 7) Po dokončení či předčasném ukončení klinického hodnocení jsou poskytovatel zdravotních služeb a/nebo zkoušející povinni předložit CRO nebo zmocněnci, kterého může zadavatel zmocnit závěrečnou zprávu zahrnující všechny příslušné informace týkající se klinického hodnocení tak, jak je popsáno v Protokolu, včetně všech dat a výsledků klinického hodnocení a rovněž jsou povinni navrátit všechny důvěrné informace zadavatele či CRO jejich příslušnému majiteli.
- 8) Po dokončení či předčasném ukončení klinického hodnocení bude veškeré nepoužité studijní léčivo, vybavení a příslušné materiály klinického hodnocení poskytnuté poskytovateli zdravotních služeb a/nebo zkoušejícímu CRO či zadavatelem vráceny zadavateli nebo jeho zmocněnci.
- 6) Notwithstanding anything herein to the contrary, if during the term of this Agreement, information becomes available to CRO or Sponsor which places the safety or efficacy of the Study Drug or related product in doubt or if the Study Drug is approved by FDA, the Parties shall negotiate, in good faith, a modification of this Agreement to (i) reduce the number of subjects to be studied, (ii) terminate the Clinical Study, and/or (iii) modify any other relevant provision of this Agreement.
- 7) Upon completion of the Clinical Study or earlier termination thereof, Medical Facility and/or Investigator shall prepare and forward a final report containing all relevant information for the Clinical Study as described in the Protocol, provide all data and Clinical Study results to CRO or such designee as Sponsor may designate, and shall return all Confidential Information, as defined herein, to its respective owner.
- 8) Upon completion of the Clinical Study or early termination thereof, all unused Study Drug, compounds, devices and related Clinical Study materials furnished to Medical Facility and/or Investigator by or on behalf of Sponsor or CRO shall be returned to Sponsor or its designee.

Článek XVI. Etické chování

- 1) Poskytovatel zdravotních služeb/zkoušející se zavazují, že nebudou, ať přímo či nepřímo prostřednictvím jakékoli třetí strany, poskytovat, nabízet nebo slibovat žádnou platbu, dar nebo jinou cennou věc žádné osobě, aby tak tuto osobu nepatříčně ovlivnili nebo aby tato osoba byla poskytovateli zdravotních služeb/zkoušejícímu, CRO nebo zadavateli nápomocna při získávání nečestného zvýhodnění.
- 2) Poskytovatel zdravotních služeb/zkoušející se zavazují, že nebudou, ať přímo či nepřímo prostřednictvím jakékoli třetí strany, přijímat, schvalovat, získávat či požadovat žádnou platbu, dar nebo jinou cennou věc od žádné osoby, které jim budou nabídnuty či předány jako odměna za nepatříčné ovlivnění nebo se záměrem nepatříčně ovlivnit poskytovatele zdravotních služeb/zkoušejícího, CRO nebo zadavatele.

XVI. Ethical Conduct

- 1) Medical Facility/Investigator undertakes that Medical Facility/Investigator shall not, directly or indirectly through any third party, give, offer or promise any payment, gift or other thing of value to any person in order to improperly influence them or otherwise assist Medical Facility/Investigator, CRO or the Sponsor in obtaining an improper advantage.
- 2) Medical Facility/Investigator undertakes that Medical Facility/Investigator shall not, directly or indirectly through any third party, accept, agree or receive or request any payment, gift or other thing of value from any person offered or given as a reward for or with the intention of improperly influencing Medical Facility/Investigator, CRO or the Sponsor.

XVII.
Společná a závěrečná ustanovení

- 1) Každá ze smluvních stran uznává, že jakékoli porušení prohlášení či záruk kdykoli po dobu platnosti této smlouvy představuje v každém případě porušení této smlouvy se všemi důsledky zakotvenými v českých právních předpisech pro případ neplnění závazků plynoucích z této smlouvy příslušnou stranou. Porušením prohlášení či záruky se míní, že toto prohlášení nebo záruka není pravdivá, úplná nebo správná.
- 2) Vztahy neupravené touto smlouvou se řídí zákonem č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů, zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů.
- 3) Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami. Tato smlouva je závazná pro smluvní strany, jakož i pro jejich právní nástupce a odsouhlasené postupníky.
- 4) Smluvní strany nesmí tuto smlouvu postoupit bez předchozího písemného souhlasu ostatních smluvních stran kromě toho, že zadavatel je oprávněn postoupit tuto smlouvu svému nástupci v souvislosti s fúzí, akvizicí nebo prodejem všech nebo významné části cenných papírů, aktiv nebo obchodních zájmů vztahujícím se k této smlouvě. Zadavatel bude ostatní smluvní strany o jakémkoliv takovém nástupci informovat.
- 5) Jakékoli vzdání se práva či shovívavost kterékoli smluvní strany v souvislosti s porušením některého ustanovení této smlouvy neznamená vzdání se práva v souvislosti s jakýmkoli dalším porušením této smlouvy.
- 6) Smluvní strany se zavazují, že dodrží všechna ustanovení této smlouvy, která trvají déle než platnost smlouvy, i po skončení tohoto klinického hodnocení.
- 7) Tato smlouva je vyhotovena ve čtyřech stejnopisech, z nichž jeden obdrží poskytovatel zdravotních služeb, jeden zkoušející, jeden zadavatel a jeden CRO.

XVII.
Closing provisions

- 1) Each of the Parties acknowledge that any breach of representations or warranties at any time during the validity of this Agreement represents in any case a breach of this Agreement with all consequences provided for in Czech law for the case of failure to fulfil obligations under this Agreement. Breach of a representation or a warranty means that the representation or warranty is not true, complete or correct.
- 2) Relationships not covered by this Agreement are governed by Act. no. 89/2012 Coll., of the Civil Code, as amended, Act. no. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, as amended and Decree no. 226/2008 Coll., on good clinical practice and conditions for clinical studies, as amended.
- 3) This Agreement is valid and effective upon its signature by all Parties. This Agreement shall be binding upon the Parties, their successors and permitted assignees.
- 4) This Agreement may not be assigned or transferred by any of the Parties without the prior written consent of the other Parties to this Agreement except that Sponsor may assign this Agreement to a successor in connection with a merger, acquisition or sale of all or substantially all of its securities, business, assets or interest to which this Agreement relates. Sponsor will notify the other parties of any such assignment.
- 5) Any waiver or forbearance by any Party with respect to a breach of any provision of this Agreement shall not be deemed to constitute a waiver with respect to any subsequent breach of any provision hereof.
- 6) The Parties agree that they will observe all the provisions of this Agreement, which last longer than the term of the Agreement, even after termination of the Clinical Study.
- 7) This Agreement is made in four counterparts, of which the Medical Facility, the Investigator, the Sponsor and CRO shall receive one.

- 8) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě, podepsaným všemi smluvními stranami. 8) Changes and supplements to this Agreement may be made only by written amendment hereto executed by all parties.
- 9) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí smlouvy má přednost česká verze. 9) In the case of any discrepancy between the Czech and the English versions of the Agreement, the Czech version shall prevail.

Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.

In witness of their consent to this Agreement, the Parties have signed below.

CRO: _____
Gergana Kukundjieva, jednatel/Managing Director

Datum/date: _____

Zadavatel/Sponsor: _____
Robert S. Hillman, President & CEO

Datum/date: _____

Poskytovatel zdravotních služeb/ Medical Facility: _____
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., ředitel/Director

Datum/date: _____

Zkoušející/ Investigator: _____

Datum/date: _____

Seznam příloh k této smlouvě (které jsou přiloženy k této smlouvě a zahrnuty odkazem):

List of appendices to this Agreement(which are attached hereto and/or incorporated by reference):

Příloha č. 1: Rozpis plateb

Appendix no. 1: Payment Schedule

Protokol č./Protocol no.:

CEL-03

Celý text týkající se plateb byl odstraněn.

Whole text re payments was removed.