

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

This Agreement ("Agreement") is concluded on the date of signature by both Parties (hereinafter the "Validity Date") and comes into effect on the date of its publication in the Contract Registry (hereinafter the "Effective Date"), by and between

ICON Clinical Research Limited (hereinafter called "**ICON**") with a VAT number IE 8201978R and a place of business at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, represented by [REDACTED] Sr. Study Start-up Manager and

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha, /Central Military Hospital PRAGUE, allowance organization of the Ministry of Defence/ with the registered office at: U Vojenské nemocnice 1200, Prague 6, Czech Republic, Identification number: 61383082, Tax ID number: CZ 61383082, bank details: ČNB Praha 1, account number: 2123881/0710, represented by: director, prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D., (hereinafter called the "**Institution**")

The Trial will be conducted under the immediate supervision of [REDACTED] (the "**Investigator**" or "**Principal Investigator**").

The Institution and the Investigator are hereinafter called "**Institution/Investigator**" when it is intended that they be referred to jointly.

ICON, Institution shall also each be referred to individually as a "**Party**" and collectively as the "**Parties**".

TATO SMLOUVA (dále jen „**smlouva**“) se uzavírá dnem podpisu oběma smluvními stranami (dále jen „**den platnosti**“) a nabývá účinnosti dnem zveřejnění smlouvy v registru smluv (dále jen „**den účinnosti**“) mezi společnostmi

ICON Clinical Research Limited (dále jen „**ICON**“), DIČ IE 8201978R, se sídlem South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Irsko, zastoupena [REDACTED] Sr. Study Start-up Manager

a

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha,

se sídlem: U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6, Česká republika
IČ: 61383082,
DIČ: CZ 61383082,
bankovní spojení: ČNB Praha 1, číslo účtu: 32123881/0710,
zastoupená: ředitelem prof. MUDr. Miroslavem Zavoralem, Ph.D.
(dále jen „**zdravotnické zařízení**“)

Klinické hodnocení bude prováděno pod bezprostředním dohledem [REDACTED] (dále jen „**zkoušející**“ nebo „**hlavní zkoušející**“).

Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou dále uváděni jako „**zdravotnické zařízení / zkoušející**“, a to v případech, kdy jsou ve smlouvě zmiňováni společně.

ICON, zdravotnické zařízení budou též uváděni jednotlivě jako „**smluvní strana**“ a společně jako „**smluvní strany**“.

1 BACKGROUND

1.1 ICON is a clinical research organization principally engaged in the design, set-up and management of human clinical trials, and other related services, on behalf of the producers of pharmaceutical products.

1.2 ICON'S client, Diamyd Medical AB (hereinafter known as the "**Sponsor**") is developing an investigational product called Diamyd® (hereinafter called the "**Investigational**")

PŘEDMĚT A ÚČEL SMLOUVY

ICON je smluvní výzkumná organizace, jejíž hlavní činností je navrhování, zahájení a řízení klinických hodnocení u lidských subjektů a poskytování dalších souvisejících služeb pro výrobce farmaceutických přípravků.

Klient společnosti ICON, Diamyd Medical AB, (dále jen „**zadavatel**“) vyvíjí hodnocené léčivo s názvem Diamyd® (dále jen „**hodnocené léčivo**“) za účelem aplikace u pacientů s indikací diabetes

- Product**) for use in patients with type 1 diabetes mellitus in patients with residual beta cell function carrying the genetic HLA DR3-DQ2 haplotype (hereinafter called the **"Study Indication"**) and the Sponsor has retained ICON to conduct certain services in relation to the **Study** as below defined under separate contract including without limitation contracting with clinical research sites.
- 1.3 The Institution and its staff, including without limitation the Investigator, are experienced in the evaluation and treatment of patients with Study Indication.
- 1.4 ICON wishes to engage the Investigator to conduct a clinical study to evaluate the Investigational Product, and the Institution/Investigator wishes to conduct such a clinical study.
- 1.5 The Institution has agreed to the participation of the Investigator in carrying out the said clinical study on its behalf.
- 1.6 The Parties agree that the Institution shall enter into agreements with employees of the Institution or with sub-contractors, in connection with the performance of the Study, with terms and conditions at least as restrictive as the terms and conditions contained herein. Institution undertakes to be solely responsible for the remuneration of the Investigator and/or Study Personnel (as below defined) for their performance of the Study. ICON hereby declares that it shall neither conclude separate agreements with the Investigator or the Study Personnel (as defined below) for the performance of the Study nor will make any payments to the Investigator or the Study Personnel in relation to the Study. The sole payee in connection with the conduct of the Study at the Site shall be the Institution.
- 1.6.1 The fulfilment of the obligations of the Principal Investigator and investigators (collectively referred to as the „Investigators“) established herein shall be provided by the Institution, as their employer within employment-legal relations. The Institution is responsible for the fulfilling of the Investigators' duties. The Institution undertakes, within 14 days from the date this Agreement is entered into, to enter into a "Contract of Work/Work Agreement" that shall bind Investigators to fulfill the obligations
- mellitus 1. typu u pacientů s reziduální funkcí beta buněk, kteří jsou nositeli haplotypu HLA DR3-DQ2 (dále jen „indikace, která je předmětem klinického hodnocení“), a zadavatel využívá společnost ICON k poskytování některých služeb v souvislosti s **klinickým hodnocením**, jak je definováno níže, v rámci samostatné smlouvy, a to mimo jiné pro uzavírání smluv s klinickými výzkumnými pracovišti.
- Zdravotnické zařízení a jeho zaměstnanci, mimo jiné včetně zkoušejícího, mají zkušenosti s hodnocením a léčbou pacientů s indikací, která je předmětem klinického hodnocení.
- Společnost ICON si přeje využívat služby zkoušejícího k provedení klinického hodnocení za účelem vyhodnocení hodnoceného léčiva a zdravotnické zařízení / zkoušející si přeje toto klinické hodnocení provést.
- Zdravotnické zařízení souhlasí s účastí zkoušejícího na provádění výše uvedeného klinického hodnocení jménem zdravotnického zařízení.
- Smluvní strany se dohodly, že zdravotnické zařízení uzavře v souvislosti s prováděním studie dohody se svými zaměstnanci nebo subdodavateli, jejichž podmínky budou alespoň tak restriktivní, jako jsou podmínky této smlouvy. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že ponese výhradní odpovědnost za odměnu zkoušejícího a/nebo pracovníků studie (jak jsou definováni níže) za provedení studie. Společnost ICON tímto prohlašuje, že neuzavře samostatné dohody se zkoušejícím ani pracovníky studie (kteří jsou definováni dále) pro provedení studie ani v souvislosti se studií neprovede žádné platby ve prospěch zkoušejícího nebo pracovníků studie. Jediným příjemcem plateb v souvislosti s provedením studie na pracovišti bude zdravotnické zařízení.
- Plnění povinností hlavního zkoušejícího a zkoušejících (společně jako "zkoušející") stanovených touto smlouvou zajistí zdravotnické zařízení jako jejich zaměstnavatel v rámci pracovněprávních vztahů. Zdravotnické zařízení odpovídá za plnění povinností zkoušejících. Zdravotnické zařízení se zavazuje do 14 dnů ode dne uzavření této smlouvy uzavřít s Hlavním zkoušejícím a se zkoušejícími «Dohodu o provedení práce/dohodu o pracovní činnosti», která zkoušející zaváže k plnění povinností

especially under the regulations referred to in Article 2.11. herein. zejména dle právních předpisů uvedených v článku 2.11. této smlouvy.

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS:

SMLUVNÍ STRANY SE TÍMTO DOHODLY NA NÁSLEDUJÍCÍM:

2 DEFINITIONS

DEFINICE

As used in this Agreement, the following underlined terms shall have the meanings set out after each of them below:

Následující podtržené pojmy použité v této smlouvě budou mít význam, který je uveden za každým z nich:

2.1 Case Report Form (CRF)

Záznam subjektu hodnocení (CRF)

Means a report in a format prepared by the Sponsor and/or ICON and completed by the Investigator documenting the administration of the Investigational Product to Qualified Participants (as hereinafter defined), as well as all tests and observations related to the Study (as hereinafter defined).

Jedná se o záznam ve formátu připraveném zadavatelem a/nebo společností ICON, zpracovaný zkoušejícím, který dokumentuje podávání hodnoceného léčiva způsobilým účastníkům hodnocení (viz následující definice), a rovněž všechna vyšetření a zjištění související s klinickým hodnocením (jak je definováno níže).

2.2 Clinical Investigator Brochure

Soubor informací pro zkoušejícího

Means a brochure provided by the Sponsor that contains summary information of all studies carried out during the development of the Investigational Product.

Jedná se o brožuru poskytnutou zadavatelem, která obsahuje souhrnné informace o všech klinických hodnoceních uskutečněných během vývoje hodnoceného léčiva.

2.3 FDA

FDA

Means the Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Services.

Jedná se o Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) Ministerstva zdravotnictví USA.

2.4 Global Trade Laws

Globální obchodní právo

"Global Trade Control Laws" include the U.S. Export Administration Regulations (Title 15 of the U.S. Code of Federal Regulations Part 730 et seq.); the International Traffic in Arms Regulations (Title 22 of the U.S. Code of Federal Regulations Parts 120-130); EU export controls on dual-use goods and technology (Council Regulation (EC) No. 428/2009); Financial Sanctions Laws and Restrictive Measures imposed within the framework of the Common Foreign and Security Policy (CFSP) in pursuit of the specific CFSP objectives set out in the Treaty on European Union (2012/C 326/01); and the economic sanctions rules and regulations implemented under statutory authority and/or

Pojem „Globální obchodní právo“ zahrnuje právní předpisy o správě exportu USA (US Export Administration Regulations) (Zákon 15 kodexu federálních právních předpisů, část 730 a dále); mezinárodní právní předpisy o obchodování se zbraněmi (International Traffic in Arms Regulations) (Zákon 22 kodexu federálních právních předpisů, části 120-130); kontrolu vývozu zboží a technologií dvojího užití EU (Nařízení Rady (ES) č. 428/2009); zákony o finančních sankcích a omezující opatření uvalená v rámci Společné zahraniční a bezpečnostní politiky (CFSP) při usilování o konkrétní cíle CFSP stanovené ve Smlouvě o fungování Evropské unie (2012/C 326/01); a pravidla a právní předpisy o hospodářských sankcích uplatněné z nařízení

President's Executive Orders and administered by the U.S. Treasury Department's Office of Foreign Assets Control (Title 31 of the U.S. Code of Federal Regulations Part 500 et seq

zákonného orgánu nebo prezidenta a vykonávané oddělením kontroly zahraničních aktiv Ministerstva financí USA (Zákon 31 kodexu federálních právních předpisů, část 500 a dále).

2.5 Informed Consent Form

Means the form prepared by ICON or the Sponsor in conformance with the Regulations (as hereinafter defined), particularly by Decree No. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, in consultation with the Sponsor or ICON as the case may be, and the IEC/ SÚKL (as hereinafter defined), and subsequently approved by the IEC/ SÚKL and signed and dated by all participants or their legal representative(s) before they begin to participate in the Study.

Formulář informovaného souhlasu

Jedná se o formulář připravený společností ICON či zadavatelem v souladu s právními předpisy (které jsou definovány níže), a to zejména vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků ve znění pozdějších předpisů, po poradě se zadavatelem, případně společností ICON a NEK/SÚKL (které jsou definovány níže), jenž byl následně schválen NEK/SÚKL a podepsán všemi účastníky nebo jejich zákonnými zástupci před zahájením účasti v klinickém hodnocení.

2.6 Investigational Product

Means the Investigational Product(s) which is/are the subject matter of the Protocol.

Hodnocené léčivo

Jedná se o hodnocené léčivo / hodnocená léčiva, které je / která jsou předmětem protokolu.

2.7 IEC (Independent Ethics Committee)

Means the board, committee or other group formally instituted to review and approve the initiation of, and conduct reviews of, biomedical research involving human subjects.

NEK (nezávislá etická komise)

Jedná se o výbor, komisi nebo jinou skupinu formálně vytvořenou za účelem kontroly, schválení zahájení a provádění kontroly biomedicínského výzkumu, jehož se účastní lidské subjekty.

2.8 SÚKL

State Institute for Control of Drugs

SÚKL

Státní ústav pro kontrolu léčiv

2.9 Protocol

Means the details of the Study contained in PROTOCOL NUMBER DIAGNODE-3 (D/P3/21/7), dated 29 June 2021 (Version 2.0), and together with any amendments (as agreed by the Parties) made thereto is incorporated herein by reference as part of this Agreement.

Protokol

Jedná se o podrobné údaje o klinickém hodnocení obsažené v PROTOKOLU č. DIAGNODE-3 (D/P3/21/7) ze dne 29. června 2021 (verze 2.0), který je společně se všemi dodatky (jež byly smluvními stranami uzavřeny) zapracován do této smlouvy jako její součást.

2.10 Qualified Participant

Means any potential participant who upon entrance into the treatment phases of the Study, meets all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria set forth in the Protocol and has signed a valid IEC/SÚKL approved Informed Consent Form.

Způsobilý účastník hodnocení

Jedná se o jakéhokoli potenciálního účastníka, který při vstupu do léčebných fází klinického hodnocení splňuje všechna kritéria pro zařazení a nesplňuje žádné z kritérií pro vyloučení, jež jsou stanovena v protokolu, a podepsal platný formulář informovaného souhlasu schválený NEK/SÚKL.

2.11

Regulations

Means Global Trade Laws, any applicable regulations and any relevant legislation, particularly Act No. 378/2007 Coll., on Drugs, as amended, Decree No. 226/2008 Coll., on good clinical practice and closer conditions of clinical research of medicinal products, as amended, codes or guidelines directly or indirectly governing the relationship between Sponsor, ICON and the Institution and the services provided under the Agreement and/or related to the conduct of the Study including but not limited to (as applicable) the Clinical Trials Directive 2001/20/EC, Directive 2005/28/EC, and their transforming legislation in the relevant countries of the European Union, and when effective Regulation 536/2014 of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, which will repeal Directive 2001/20/EC when effected, the ICH GCP Guideline (January 1997) ("GCP"), The International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice, (ICH GCP) R2 E6 addendum, the 1964 Declaration of Helsinki as most recently amended Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data ("**General Data Protection Regulation**" or "**GDPR**") and/or any other relevant applicable legislation, regulations codes or guidelines (including without limitation the (US) Federal Food, Drug and Cosmetic Act or other requirements of the FDA) issued by any Regulatory Authority. For the avoidance of doubt, such legislation, codes or guidance shall include those related to the protection and privacy of the personal data of individuals, anti-corruption, anti-kickback, patient safety, safety reporting, financial disclosure and conflict of interests.

Právní předpisy

Jedná se o globální obchodní zákony, jakékoli platné právní předpisy, zvláště zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášku č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků ve znění pozdějších předpisů, kodexy nebo pokyny přímo či nepřímo upravující vztah mezi zadavatelem, společností ICON a zdravotnickým zařízením a služby poskytované podle této smlouvy, a/nebo související s prováděním klinického hodnocení, mimo jiné včetně (v příslušných případech) směrnice 2001/20/ES o klinických hodnoceních, směrnice 2005/28/ES a jejich transformované legislativy v příslušných zemích Evropské unie, a nařízení 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (po nabytí účinnosti), pokynů ICH pro správnou klinickou praxi (leden 1997) (dále jen „SKP“), dodatku R2 E6 Mezinárodní konference o harmonizaci správné klinické praxe (International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice, SKP ICH), Helsinské deklarace z roku 1964 v platném znění, nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (dále jen „**Obecné nařízení o ochraně osobních údajů**“ nebo „**GDPR**“), a/nebo jiné relevantní platné právní předpisy, kodexy či pokyny (mimo jiné včetně federálního zákona USA o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích či dalších požadavků FDA) vydaných kontrolním úřadem. Za účelem vyloučení pochybností tyto právní předpisy, kodexy a pokyny zahrnují právní předpisy související s ochranou a důvěrností osobních údajů jednotlivců, protikorupčními opatřeními, opatřeními proti poskytování provizí, bezpečností pacientů, bezpečnostními hlášeními, prohlášeními o finančních zájmech a střetech zájmů.

2.12

Regulatory Authority

Means any governmental agency, administrative agency or professional body having authority under applicable law to regulate, and/or apply Regulations to the conduct of clinical trials and all ancillary matters related thereto, and/or the national or multinational authority responsible for granting regulatory approval in a particular country or multinational group of countries including

Kontrolní úřad

Jedná se o jakýkoli vládní, správní nebo profesní orgán mající podle platných zákonů oprávnění regulovat a/nebo uplatňovat právní předpisy na provádění klinických hodnocení a všechny další záležitosti s tím související a/nebo národní či nadnárodní orgán odpovědný za udělení regulačního souhlasu v příslušné zemi nebo skupině zemí, mimo jiné včetně Evropské komise, Evropské agentury pro léčivé přípravky (European

without limitation the European Commission, the European Medicines Agency ("EMA") the FDA, the SÚKL the Czech Office for Personal Data Protection and any applicable supervisory authorities in relation to data protection under the General Data Protection Regulations.

Medicines Agency) (dále jen „EMA“), FDA, Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), českého Úřadu pro ochranu osobních údajů a jakýchkoli příslušných kontrolních orgánů v souvislosti s ochranou osobních údajů podle obecného nařízení o ochraně osobních údajů.

2.13 **Serious Adverse Event**

Závažná nežádoucí příhoda

2.3.1 In addition to any definition in the Study Protocol, means any untoward medical occurrence that at any dose according to the §3 clauses 3 – 6 Act No. 378/2007 Coll., on Drugs, as amended :

Nad rámec jakékoli definice v protokolu studie se jedná o jakýkoli neočekávaný lékařský nález, který při jakékoli dávce (podle §3 odstavců 3–6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů):

- A) results in death,
- B) is life-threatening,
- C) requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation,
- D) results in persistent or significant disability / incapacity,

- A) vede ke smrti,
- B) je život ohrožující,
- C) vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo prodloužení stávající hospitalizace,
- D) vede k trvalému či významnému zdravotnímu poškození či pracovní neschopnosti,

E) is a congenital anomaly / birth defect.

E) představuje vrozenou anomálii či vrozenou vadu.

2.13.2 Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalisation may be considered a serious adverse events when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the Qualified Participant and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalisation.

Závažné zdravotní příhody, které nemusí vést ke smrti, být život ohrožující či vyžadovat hospitalizaci, mohou být považovány za závažnou nežádoucí příhodu, pokud na základě příslušného lékařského posouzení mohou ohrozit způsobilého účastníka a vyžadovat lékařský či chirurgický zákrok, jehož účelem je odvrácení následků uvedených v této definici. Mezi příklady těchto zdravotních příhod patří alergický bronchospasmus, který vyžaduje intenzivní ošetření na pohotovosti či doma, dále krevní dyskrasie nebo křeče, které nemají za následek hospitalizaci pacienta.

2.14 **Site**

Pracoviště

Means any location or locations where in accordance with this Agreement, the Investigator carries out the Study.

Jedná se o jakékoli místo či místa, kde zkoušející provádí klinické hodnocení v souladu s touto smlouvou.

2.15 **Study**

Klinické hodnocení

Means the clinical study known as A "Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Diamyd® to Preserve Endogenous Beta Cell Function in Adolescents and Adults with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes, Carrying the

Jedná se o klinickou studii, jež se nazývá "Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze III k posouzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Diamyd® podávaného pro zachování funkce endogenních beta buněk u dospívajících a dospělých, kteří jsou nositeli haplotypu HLA DR3-

	<i>Genetic HLA DR3-DQ2 Haplotype” to be conducted according to the Protocol.</i>	<i>DQ2 a kterým byl v nedávné době diagnostikován diabetes 1. typu“ a provádí se podle protokolu.</i>
2.16	<u>Study Data</u> Means all records, data and documentation including but not limited to the Case Report Forms relating to the Study.	<u>Údaje klinického hodnocení</u> Jedná se o veškeré záznamy, údaje a dokumentaci, mimo jiné včetně záznamů subjektu hodnocení, související s klinickým hodnocením.
2.17	<u>Study Personnel</u> Means all employees, agents, contractors and other personnel who are engaged by the Institution or the Investigator as the case may be, in conducting the Study including but not limited to sub-investigators, nurses, study coordinators and technicians.	<u>Pracovníci klinického hodnocení</u> Jedná se o všechny zaměstnance, zástupce, dodavatele a další pracovníky, jejichž služeb zdravotnické zařízení nebo zkoušející využívá při provádění klinického hodnocení, mimo jiné včetně spolupracovníků, zdravotních sester, koordinátorů studie a techniků.
2.18	<u>Term</u> Means the term of this Agreement as defined in Section 8.1.1.	<u>Doba trvání smlouvy</u> Jedná se o dobu trvání této smlouvy tak, jak je definována ve článku 8.1.1.
3	CONDUCT OF STUDY	PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ
3.1	<u>Compliance</u>	<u>Dodržení předpisů a stanovených požadavků</u>
3.1.1	The Institution shall ensure the Study Personnel shall, conduct the Study, according to the Protocol, the Regulations, this Agreement, written instructions of ICON/Sponsor, the terms of the approval for the Study from the IEC and conditions stated in permission of SÚKL or, where permission is not required, conditions determined in the respective announcement, the SÚKL /IEC and International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH GCP) guidelines. Investigator and Institution shall ensure all Study Personnel comply with the terms of this Agreement, as applicable, including all confidentiality and regulatory obligations, Sponsor inspection and audit rights, and Sponsor ownership rights.	Zdravotnické zařízení zajistí, že pracovníci klinického hodnocení budou, klinické hodnocení provádět v souladu s protokolem, právními předpisy, touto smlouvou, písemnými pokyny společností ICON/zadavatele a podmínkami souhlasu s provedením klinického hodnocení uděleného NEK a podmínkami souhlasu SÚKL, nebo pokud souhlas není vyžadován, podmínkami příslušného vyjádření, SÚKL/NEK a pokyny pro správnou klinickou praxi Mezinárodní konference pro harmonizaci (SKP ICH). Zkoušející a zdravotnické zařízení zajistí, že všichni pracovníci klinického hodnocení budou v příslušných případech dodržovat podmínky této smlouvy, a to včetně všech závazků týkajících se mlčenlivosti a požadavků kontrolních orgánů, práv zadavatele na provádění inspekci a auditů a vlastnických práv zadavatele.
	The Study will be conducted on the basis of the approval issued by the State Institute for Drug Control (SÚKL) on 8.December 2021 of the Approval No. sukls267689/2021, approval of the Etic Committee for Multicentric Trials of Fakultní nemocnice v Motole, issued on the 22 nd of Septemeber 2021 of the Approval No. EK-1144/21 and the approval of the EC of the Institution, issued on 18October 2021 of the Reference No.108/16 -74/2021.	Klinické hodnocení bude provedeno na základě povolení vydaného Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) dne 8.12.2021 pod č. j. sukls267689/2021, souhlasného stanoviska Multicentrické Etické komise Fakultní nemocnice v Motole, vydaného dne 22.září 2021, pod č. j. EK-1144/21 a souhlasného stanoviska EK zdravotnického zařízení, vydaného dne 18.10.2021, pod č. j. 108/16 -74/2021.

- | | | |
|---------|--|---|
| 3.1.2 | The Protocol shall be considered final following approval by the designated IEC and when SÚKL issues the respective permission, or where applicable, does not refuse the clinical trial. | Protokol bude považován za finální, jakmile dojde k udělení souhlasu ze strany příslušné NEK a udělení příslušného povolení SÚKL nebo, v příslušných případech, pokud není klinické hodnocení SÚKL zamítnuto. |
| 3.1.3 | The Protocol may only subsequently be amended with the prior written agreement of the Sponsor. In the event that the Investigator wishes to deviate from the Protocol the Investigator shall give at least ten (10) working days' notice containing full details and rationale of the planned deviation to ICON and the IEC and/or SÚKL (or as may be otherwise required by IEC and/or SÚKL stipulations or Regulations). The Investigator may only otherwise deviate from the Protocol in the event that the Investigator reasonably considers that such deviation is necessary to deal with a patient emergency and in the event of such deviation the Investigator shall immediately notify Sponsor, ICON and the IEC and/or SÚKL in writing thereof. | Protokol může být následně měněn pouze na základě předchozí písemné dohody se zadavatelem. V případě, že si zkoušející přeje odklonit se od protokolu, oznámí to společnosti ICON a NEK a/nebo SÚKL, alespoň (10) pracovních dní předem (nebo jak požadují předpisy NEK a/nebo SÚKL nebo právní předpisy) a toto oznámení bude obsahovat kompletní údaje a odůvodnění plánovaného odchýlení. Zkoušející se jinak může od protokolu odchýlit pouze tehdy, pokud se bude odůvodněně domnívat, že je takové odchýlení nezbytné pro řešení naléhavého případu pacienta, a v případě takového odchýlení bude zkoušející neprodleně písemně informovat zadavatele, společnost ICON a NEK a/nebo SÚKL. |
| 3.2 | <u>Serious Adverse Event Reporting</u> | <u>Hlášení závažné nežádoucí příhody</u> |
| 3.2.1 | The Investigator shall fully comply with adverse event provisions of the Protocol. In the event of any omission of or in such provisions or in the event of the conflict of such provisions with the Regulations, then the Regulations shall apply in relation thereto. The Investigator and the Institution shall promptly respond to all requests for follow up information from Sponsor and/or ICON. | Zkoušející bude jednat plně v souladu s ustanoveními protokolu o nežádoucích příhodách. V případě opomenutí těchto ustanovení, jejich neúplnosti nebo v případě rozporu těchto ustanovení s právními předpisy platí v této souvislosti právní předpisy. Zkoušející a zdravotnické zařízení budou bezodkladně reagovat na všechny žádosti zadavatele a/nebo ICON o informace týkající se následného sledování. |
| 3.2.2 | The Investigator shall also notify the IEC and/or SÚKL immediately of any Serious Adverse Events during the Study in accordance with the Regulations. | Zkoušející bude rovněž v souladu s právními předpisy okamžitě informovat NEK a/nebo SÚKL o každé závažné nežádoucí příhodě, k níž došlo v průběhu klinického hodnocení. |
| 3.3 | <u>Clinical Study Site File</u> | <u>Dokumentace klinického hodnocení na pracovišti</u> |
| 3.3.1 | Creation of Clinical Study Site File | Vytvoření dokumentace klinického hodnocení na pracovišti |
| 3.3.1.1 | Before commencement of the Study, the Investigator, with the assistance of ICON, shall set up a file, which shall include the documents below (hereinafter called the "Clinical Study Site File") a copy of which initial Clinical Study Site File shall be promptly sent to ICON: | Před zahájením klinického hodnocení zkoušející ve spolupráci se společností ICON vytvoří dokumentaci, která bude zahrnovat níže uvedené dokumenty (dále jen „dokumentace klinického hodnocení na pracovišti“). Kopie úvodní dokumentace klinického hodnocení na pracovišti bude neprodleně zaslána společnosti ICON: |

	A) A list of the names, titles and occupations of each member of the IEC; and	A) seznam jmen, titulů a povolání každého člena NEK; a
	B) Written IEC/ SÚKL approval of the Protocol and the Informed Consent Form; and	B) písemné schválení protokolu a formuláře informovaného souhlasu NEK a SÚKL; a
	C) The IEC/ SÚKL approved Informed Consent Form; and	C) formulář informovaného souhlasu schválený NEK a SÚKL; a
	D) The current curriculum vitae of the Investigator and all other Study Personnel listed performing a Study-related function; and	D) aktuální životopis zkoušejícího a všech dalších pracovníků klinického hodnocení, kteří vykonávají jakoukoli funkci související s klinickým hodnocením; a
	E) The financial disclosure documentation as defined in Section 3.9 below.	E) dokumentace týkající se prohlášení o finančních zájmech, která je definována v článku 3.9 níže;
	F) Permission of SÚKL or notification on announcement made to SÚKL	F) povolení SÚKL nebo sdělení o oznámení klinického hodnocení zaslaném SÚKL;
	G) Other documents and information according to Regulations, particularly in compliance with Act No.378/2007 Coll., as amended, and its enclosures	G) další dokumenty a informace v souladu s právními předpisy, zejména zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, a jeho přílohami.
3.3.2	Maintenance of the Clinical Study Site File	Vedení dokumentace klinického hodnocení na pracovišti
3.3.2.1	During the Study, the Investigator shall in accordance with the terms of this Agreement, maintain the Clinical Study Site File and update the Clinical Study Site File by including therein, and promptly providing to ICON, the following: A) All amendments to the Protocol and a record of any proposed deviation therefrom (such deviation to always be in accordance with clause 3.1.3), including Protocol amendments and reports. B) All correspondence with the IEC/ SÚKL, including periodic reports and approvals, and C) An up-to-date log of all Site visits, and D) General correspondence relating to the Study, and E) Investigational Product accountability forms, and F) Such other documents, materials or information as ICON and/or ICON on behalf of the Sponsor may from time to time require or provide. G) Permission of SÚKL or notification on announcement made to SÚKL	V průběhu klinického hodnocení bude zkoušející vést dokumentaci klinického hodnocení na pracovišti v souladu s podmínkami této smlouvy a aktualizovat ji tím, že do ní zařadí následující dokumenty, které bez prodlení poskytně společnosti ICON: A) všechny dodatky k protokolu a záznam týkající se jakýchkoli navrhovaných odchylek od protokolu (takové odchylky budou vždy v souladu s odstavcem 3.1.3), včetně dodatků k protokolu a zpráv; B) veškerou korespondenci s NEK/SÚKL, včetně pravidelných zpráv a schválení; a C) aktualizovanou knihu všech návštěv na pracovišti; a D) všeobecnou korespondenci související s klinickým hodnocením; a E) doklady o doložitelnosti/evidenci hodnoceného léčiva; a F) další dokumenty, materiály či informace, které bude společnost ICON svým jménem a/nebo jménem zadavatele příležitostně požadovat či poskytovat; G) povolení SÚKL nebo sdělení o oznámení zaslaném SÚKL;

	H) Other documents and information according to Regulations, particularly in compliance with Act No. 378/2007 Coll., as amended.	H) další dokumenty a informace v souladu s právními podpisy, zejména zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů.
3.3.3	Retention/Transfer of Clinical Study Site File	Archivace/předání dokumentace klinického hodnocení na pracovišti
3.3.3.1	The Institution/Investigator shall retain factually correct records and documents pertaining to the conduct of the Study and the distribution of the Investigational Product for twenty-five (25) years ("Retention Period") following completion, abandonment or termination of the Study unless longer period is required by the Regulations. The Institution/Investigator shall ensure source Study Data is attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. In no event will Institution or Investigator dispose of any such records without first giving Sponsor or ICON sixty (60) business days' prior written notice of its intent to do so and an opportunity to transfer the records to Sponsor or ICON, at Sponsor's reasonable expense.	Zdravotnické zařízení / zkoušející bude uchovávat fakticky správné záznamy a dokumenty vztahující se k provádění klinického hodnocení a distribuci hodnoceného léčiva po dobu 25 let („období archivace“) po dokončení, zastavení či ukončení klinického hodnocení, pokud právní předpisy nevyžadují delší období. Zdravotnické zařízení / zkoušející zajistí, že zdrojové údaje klinického hodnocení budou dohledatelné, čitelné, aktuální, původní, přesné a kompletní. Zdravotnické zařízení ani zkoušející v žádném případě nezlikvidují žádné takové záznamy, aniž by nejdříve svůj záměr písemně oznámili zadavateli či společnosti ICON šedesát (60) dnů předem a poskytli jim příležitost převzít záznamy na přiměřené náklady zadavatele.
3.3.3.2	Should the Investigator leave his or her practice at the Institution before the Retention Period has expired, the Institution shall nominate another person in writing to ICON to be responsible for maintenance of Study records. ICON on its own behalf or that of the Sponsor shall have the right to approve or reject the nominated replacement person.	Jestliže zkoušející ukončí své působení ve zdravotnickém zařízení před uplynutím období archivace, zdravotnické zařízení určí písemně pro společnost ICON jinou osobu, která bude odpovědná za vedení záznamů klinického hodnocení. Společnost ICON bude svým vlastním jménem nebo jménem zadavatele oprávněna navrhanou osobu schválit či zamítnout.
3.4	<u>Study Participants</u> The Investigator/Institution shall ensure that:	<u>Účastníci klinického hodnocení</u> Zkoušející / zdravotnické zařízení zajistí, že:
3.4.1	The Investigator shall include only Qualified Participants in the Study.	zkoušející zařadí do klinického hodnocení pouze způsobilé účastníky hodnocení;
3.4.2	The Investigator shall only use the most recent Informed Consent Form approved by the Sponsor, ICON, IEC and SÚKL.	zkoušející použije pouze nejnovější formulář informovaného souhlasu schválený zadavatelem, společností ICON, NEK a SÚKL;
3.4.3	Prior to Qualified Participants entering the Study, the Investigator shall review all details and requirements of the Protocol and the Informed Consent Form with the Qualified Participants.	zkoušející před zařazením způsobilých účastníků do klinického hodnocení se způsobilými účastníky hodnocení projedná všechny podrobné údaje a požadavky protokolu a formuláře informovaného souhlasu.
3.5	<u>Pre-Screening/Patient Identification</u>	<u>Předběžný screening/identifikace pacientů</u>
3.5.1	The Parties recognize that pre-screening activities to identify suitable Qualified	Smluvní strany jsou si vědomy, že pro úspěšné zařazování do klinického hodnocení jsou důležité