

Smlouva o klinickém hodnocení

PPD Czech Republic, s.r.o.,

se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika dceřinná společnost PPD International Holdings GmbH., jejímž jménem jedná MUDr. Darina Hrdličková – jednatelkou společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941 (příloha č. 1).



dále jen “PPD”

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
se sídlem U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, zastoupená zástupcem ředitelky MUDr. Jan Bříza, CSc., MBA.

IČ: 00064165

DIČ: CZ00064165



dále jen „zdravotnické zařízení“

dále společně jen “smluvní strany”
uzavírají tuto s m l o u v u:

I.

Předmět a účel smlouvy

1) Předmětem smlouvy je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku **Ocrelizumab** (dále jen “**hodnocené léčivo**”) (dále jen “**klinické hodnocení**”), které provádí PPD jako nezávislý subjekt ve prospěch farmaceutické firmy **F.Hoffmann-La Roche**

Agreement on Clinical Trial

PPD Czech Republic, s.r.o.,

with its registered address at Budejovicka alej, Antala Staska 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941 (Appendix no. 1).



further, “PPD”

and

Vseobecna fakultni nemocnice v Praze,
registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by MUDr. Jan Briza, CSc., MBA.

Company ID no.: 00064165

Tax ID no: CZ00064165



further, the “**Medical Facility**“

further jointly, the “**Parties**“
conclude this **A g r e e m e n t**:

I.

Subject and purpose of the Agreement

1) The subject of the Agreement is the clinical evaluation of the Investigational Product **Ocrelizumab** (further, the “**Investigational Product**”) (further, the “**Clinical Trial**”), which PPD is conducting as an independent contractor for the benefit of a pharmaceutical

Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Švýcarsko, zastoupené v rámci EU společností **Roche Registration Ltd.**, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velká Británie (plná moc tvoří přílohu č. 3), která je výrobcem hodnoceného léčiva, (dále jen “**zadavatel**”) podle protokolu č.: **WA25046** s názvem: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of Ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, který je přílohou č. 8 této smlouvy a podrobně popisuje činnosti prováděné v rámci klinického hodnocení a rozdělení zodpovědností mezi smluvní strany.

company, **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland, represented in the European Union by **Roche Registration Ltd.**, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom (the POA forms Appendix no. 3), which is the producer of the Investigational Product (further, the “**Sponsor**”) pursuant to protocol number **WA25046** and title: “**A Phase III, multicentre, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of Ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis**”, which is in Appendix no. 8 to this Agreement and describes in detail the activities conducted in the Clinical Trial and the division of responsibilities among Parties.

- 2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymežit 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).
- 2) The purpose of the Agreement is to set out conditions for conducting the Clinical Trial and to provide the rights and obligations of the Parties for conducting the Clinical Trial, in highly professional manner (which shall include but not be limited to, submitting all data and other information related to the Clinical Trial in a timely manner, including all case report forms).
- 3) Zdravotnické zařízení a zkoušející prohlašují, že jak ono tak i zkoušející, [REDACTED] (dále jen „zkoušející“) mají zkušenosti, schopnosti, v péči přiměřený počet odpovídajících subjektů hodnocení 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.
- 3) The Medical Facility declares that it, and the Investigator, [REDACTED] (further the “**Investigator**”), have the experience, capability, adequate number of Clinical Trial subjects in care and resources including, but not limited to, personnel and equipment to accurately, efficiently and expeditiously perform the Clinical Trial in a professional and competent manner and shall use these resources at all times to perform the clinical Trial in such manner.
- 4) Zkoušející prohlašuje, že není zaměstnancem nebo zástupcem PPD.
- 4) The Investigator declares that he is not employee or agent of PPD.
- 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,
- 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

zatímco protokol bude určující pro způsob vedení tohoto klinického hodnocení.

- 6) Tato Smlouva byla podepsána pod podmínkou, že zkoušející je osobně odpovědný za provedení klinického hodnocení. Zkoušející bude dohlížet na všechny zaměstnance nebo zástupce zdravotnického zařízení nebo zkoušející, kteří provádějí hodnocení, a PPD ani zadavatel nepřebírají žádný závazek či odpovědnost za jakékoliv činnosti nebo opomenutí zaměstnanců nebo zástupců zdravotnického zařízení nebo zkoušejícího v klinickém hodnocení. Jestliže je zkoušející nedostupný nebo se stane nedostupným pro vykonání hodnocení, PPD může tuto Smlouvu okamžitě ukončit bez další odpovědnosti ke zdravotnickému zařízení nebo zkoušejícímu nebo jiné třetí straně.

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 jen „**etické komise**“).
- 2) Kopie rozhodnutí a souhlasného stanoviska podle odst. 1 budou uloženy v zdravotnickém zařízení u zkoušejícího v dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Kopie rozhodnutí tvoří přílohu č.4

III.

Místo a doba provedení klinického hodnocení a řešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na **Neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze** zdravotnického zařízení (dále jen „**řešitelské centrum**“), v čele se zkoušejícím jako hlavním zkoušejícím a dalšími

regards to legal obligations of the parties and the Protocol shall govern and control with regards to the conduct of the clinical Trial.

- 6) The Agreement has been signed with the understanding that Investigator is personally responsible on behalf of the Medical Facility for the performance of the Clinical Trial. The Investigator shall oversee and be responsible for all employees or agents of the Medical Facility or Investigator involved in the conduct of the Trial, and PPD and Sponsor undertake no obligation or liability for any actions or omissions of such Medical Facility or Investigator employees or agents in the Clinical Trial. If Investigator is not available or becomes unavailable to perform the Trial, PPD may terminate this Agreement immediately without further liability to the Medical Facility or Investigator or other third party.

II.

Commencement of the clinical Trial

- 1) The Clinical Trial 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, the “**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 Trial. Copies of the decisions are contained in Appendix no. 4

III.

Place and term of conducting the Clinical Trial and the Trial Centre

- 1) The clinical Trial shall be conducted at **Neurology Clinic 1. LF UK and VFN v Praze** of the Medical Facility (further, the “**Trial Centre**”), headed by the Investigator as the Principal Investigator and other

pověřenými pracovníky.

- 2) Ke změně řešitelského centra a ke jmenování či doplnění pověřených pracovníků může dojít jen po dohodě PPD, zdravotnického zařízení 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 bude zahájeno v průběhu [REDACTED] a ukončeno do [REDACTED]. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je od [REDACTED] do [REDACTED].
- 4) Klinické hodnocení subjektů nebude zahájeno 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 PPD.

IV.

Základní podmínky pro provádění klinického hodnocení

- 1) Zkoušející provede klinické hodnocení při dodržení platných právních předpisů, a to zejména zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, v souladu s poskytnutými informacemi a ve

authorized employees.

- 2) Changes in the Clinical Trial centre and appointment or addition of authorized employees can be made only after Agreement between PPD, the Medical Facility and the Investigator. A written document about such Agreement must be filed in the documentation about the conduct of the clinical Trial.
- 3) The Clinical Trial will not be started in the Trial Centre before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Trial subjects for the Clinical Trial will begin during [REDACTED] and will be completed by [REDACTED]. The entire Clinical Trial is planned to be conducted from [REDACTED] to [REDACTED].
- 4) No patient treatments will be initiated prior to receipt of approval of all relevant Ethics Committees and any other approvals required to conduct the Clinical Trial.
- 5) If, during the Clinical Trial, it becomes apparent that the Clinical Trial will not be completed on schedule, the Investigator has to notify PPD immediately.

IV.

Basic conditions for conducting the Clinical Trial

- 1) While conducting the Clinical Trial, the Investigator shall comply with all valid legal regulations, in particular Act no. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals, as amended, Act no. 20/1966 Coll. on Public Health Care, as amended, Decree no. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, in accordance with the information provided, and in

shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:

- a) v protokolu klinického hodnocení vydaném zadavatelem, který je přílohou č. 8 této smlouvy 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 na základě souhlasného stanoviska etické komise, ledaže je to nezbytné k odvrácení akutního nebezpečí hrozícího subjektům hodnocení. Zkoušející se zavazuje na důkaz svého souhlasu postupovat podle protokolu předat PPD podepsanou stranu protokolu nazvanou „Investigator’s Signature Sheet for Protocol (PD 01)“;
 - b) v instrukci zadavatele nazvané **Investigator brochure** obsahující veškeré v současné době známé informace o hodnoceném léčivu a jeho vlastnostech. Tento dokument předá zadavatel prostřednictvím společnosti PPD zkoušejícímu a 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.
- 2) Klinické hodnocení bude provedeno ve shodě s etickými normami České lékařské komory, směrnici 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

accordance with the basic conditions and principles provided by:

- a) the Protocol of the Clinical Trial issued by the Sponsor which forms Appendix no. 8 of this Agreement 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 Trial subjects. The Investigator agrees, as an evidence of his consent to follow the protocol, to deliver to PPD the signed page of the protocol titled „Investigator’s Signature Sheet for Protocol (PD 01)“;
 - b) the Sponsor’s instruction titled **Investigator brochure** which contains all presently known information about the Investigational Product and its qualities. The Sponsor, through PPD, shall deliver this document to the Investigator and it shall be attached to the documentation about the conduct of the Clinical Trial; and
 - c) the permit to conduct the Clinical Trial issued by the State Institute for Drug Control, in cases where such permit is required, and the concurring opinion of the Ethics Commission as specified in art. II. of the Agreement
- 2) The Clinical Trial shall be conducted in accordance with the ethical standards of the Czech Medical Association, 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”) and other generally accepted

Pharmaceuticals for Human Use), (dále jen ICH GCP Guidelines) popř. dalšími příslušnými obecně závaznými dokumenty.

applicable documents.

- 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 PPD 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 hlavní zkoušející náležitě vedeny tak, aby byla schopna poskytnout zadavateli hodnocení úplné, jakož i přesné informace o všech aspektech a výsledcích tohoto klinického hodnocení. Společnosti PPD a/nebo zadavateli bude po přiměřeném avízu umožněno tyto studijní záznamy (včetně výše uvedených) prověřovat a auditovat.
- 6) Zdravotnické zařízení pověří řádně kvalifikovaného zaměstnance na funkci pověřeného farmaceuta (dále jen „farmaceut“), aby zajistil správné zacházení s hodnoceným léčivem v souladu s protokolem, Správnou Lékárenskou Praxí, vyhláškou č. 226/2008 Sb., v platném znění, a dalšími právními předpisy.
- 7) Zadavatel zajistí distribuci zásilky hodnoceného léčiva do lékárny zdravotnického zařízení, kde je farmaceut převezme a zkontroluje (jako jiné zásilky - tzn. není-li poškozena, v případě zvláštních požadavků na transport,
- 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 Trial centre 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 PPD a duly completed and signed form FDA 1572, if the Sponsor requires so.
- 5) Adequate records with respect to the Clinical Trial 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 Principal Investigator to furnish the Sponsor with complete and accurate information regarding all aspects and results of the Clinical Trial. PPD and/or Sponsor 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 Trial related information upon reasonable advance notice.
- 6) The Medical Facility will authorize an employee appropriately qualified to act as the delegated pharmacist (further, the “**Pharmacist**”) to secure proper handling of the Investigational Product in accordance with the Protocol, Good Pharmaceutical Practice, Decree no. 226/2008 Coll., as amended, and other legal regulations.
- 7) The Sponsor will arrange for the distribution of the Investigational Product shipment to the pharmacy of the Medical Facility, where they will be received and inspected by a delegated Pharmacist (as with all other shipments – for damage and in case of

byly-li tyto požadavky dodrženy, příjem zásilky potvrdí), následně si na žádanku zkoušející hodnocené léčivo vyzvedne na centrum, kde je za ně plně zodpovědný. Zadavatel vyvine přiměřené úsilí k tomu, aby do [REDACTED] dnů před dodáním oznámil, kdy bude zásilka do lékárny předána buďto emailem na [REDACTED] nebo telefonicky [REDACTED]. Likvidaci nevyužitého hodnoceného léčiva si zadavatel zajistí na vlastní náklady.

Zadavatel zajistí dodávku léčiva na adresu: VFN, nemocniční lékárna, oddělení HVLP, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, Česká republika

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a informovaný souhlas

- 1) Do klinického hodnocení bude zkoušejícím zařazeno přibližně [REDACTED] vhodných subjektů hodnocení. Zařazování subjektů hodnocení je kompetitivní.
- 2) Zařazení subjektů 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., 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.
- 3) Při zpracování, vyžádání a uchování informovaného souhlasu jsou PPD, zkoušející i zdravotnické zařízení povinni dbát příslušných právních předpisů a

special transportation conditions, for the adherence to these conditions, receipt confirmation). The Investigator will, using a requisition slip, transfer the Investigational Product to the study centre, where he will be fully responsible for it. The Sponsor will exert reasonable effort to announce within [REDACTED] days prior to the delivery date when the shipment will be delivered – either by email to [REDACTED] or by phone to [REDACTED]. The disposal of unused Medication will be handled by the Sponsor at his own expense.

The Sponsor will arrange for Investigational Product shipment to the following address: VFN, nemocniční lékárna, oddělení HVLP, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic.

V.

Selection of trial subjects for Clinical Trial and informed consent

- 1) The Investigator shall include approximately [REDACTED] suitable Trial subjects in the Clinical Trial. Enrolment of Trial subjects in the Clinical Trial is competitive.
- 2) The Trial subjects may be included in the Clinical Trial 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.
- 3) When drafting, requesting and filing the informed consent, PPD, the Investigator and the Medical Facility have to comply with the relevant legal regulations and

doporučení uvedených zejména v čl. IV. této smlouvy.

recommendations mentioned, in particular, in art. IV. of this Agreement.

- 4) Doklad o získání písemného informovaného souhlasu od subjektu hodnocení zkoušející uchová dle interních předpisů svého zdravotnického zařízení a na vyžádání poskytne jeho kopii zadavateli klinického hodnocení. Žádný subjekt klinického hodnocení při tom nemůže být zařazen do hodnocení bez získání tohoto informovaného souhlasu.
- 5) Pokud zkoušející v průběhu klinického hodnocení zjistí, že subjekt hodnocení zařazený do klinického hodnocení nevyhovuje jeho kritériím, v souladu s protokolem subjekt hodnocení z klinického hodnocení vyřadí a okamžitě o tom v souladu s protokolem informuje PPD resp. po dohodě s PPD, v případě výjimky, postupuje v souladu s touto dohodou a výjimkou.
- 6) Zkoušející, zdravotnické zařízení i PPD jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát příslušných právních předpisů o ochraně osobních údajů a informací o osobních poměrech subjektů hodnocení zařazených do klinického hodnocení.
- 7) Zkoušející bude používat formulář informovaného souhlasu zpracovaný a poskytnutý zadavatelem prostřednictvím PPD za účelem použití v klinickém hodnocení. Jakékoliv změny tohoto formuláře musí před jejich použitím schválit PPD a zadavatel, přičemž toto schválení nesmí být bezdůvodně odepřeno. Tento informovaný souhlas zmocní PPD, zadavatele a zástupce zadavatele a regulačních úřadů, kteří oprávněně provádějí nebo vyhodnocují klinické hodnocení, k přístupu k datům klinického hodnocení nebo k získání jejich kopií a k poskytnutí dat klinického hodnocení do jiných zemí včetně Spojených států.
- 4) The Investigator will retain such Trial Subject Informed Consent document according to the policies of the Medical Facility and will forward a copy to the Sponsor upon request. No subject may be enrolled in the Clinical Trial until such informed consent has been obtained.
- 5) If the Investigator discovers during the course of the Clinical Trial that a Trial subject included in the Clinical Trial does not meet its criteria, he shall in accordance with the protocol remove the Trial subject from the Clinical Trial and immediately in accordance with the protocol inform PPD or, as an exception, after Agreement with PPD leave the Trial subject in the Clinical Trial in accordance with this Agreement and exception.
- 6) The Investigator, the Medical Facility, and PPD are required, during the clinical Trial and after it is completed, pursuant to the applicable legal regulations, to ensure protection of personal data and information about personal situation of the Trial subjects included in the Clinical Trial.
- 7) The Investigator shall use the informed consent form template created by Sponsor and provided by PPD for use in the Clinical Trial and any modifications to this form must be approved by PPD and Sponsor prior to its use, such approval not to be unreasonably withheld. Such informed consent form shall authorize PPD, Sponsor and Sponsor's representatives, collaborators and regulatory authorities, lawfully involved with or evaluating the Clinical Trial to access or obtain copies of Clinical Trial data, and to transfer Clinical Trial data to other countries, including the United States.

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 smlouvy pověřenými pracovníky PPD, kterým zdravotnické zařízení i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů, vyšetření a jiných záznamů o subjektech hodnocení zařazených do klinického hodnocení.
- 2) Průběh klinického hodnocení a jeho výsledky mohou být kontrolovány také auditory PPD či zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů. Zdravotnické zařízení 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 zdravotnické zařízení nebo zkoušející oznámení o tom, že místo provádění klinického hodnocení bude předmětem šetření či auditu jakéhokoli státního či kontrolního orgánu, uvedomí o tom neprodleně PPD. Jestliže některá ze smluvních stran neobdrží takové oznámení o šetření či auditu předem, uvedomí PPD při první vhodné příležitosti.
- 4) Každý ze subjektů klinického hodnocení musí být poučen podle čl. V. odst. 2 této smlouvy a 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.

VI.

Monitoring and inspection of the conduct of the Clinical Trial

- 1) The conduct of the Clinical Trial 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 PPD's authorized employees, to whom the Medical Facility and the Investigator shall permit access to all information acquired in the Clinical Trial and to all results of laboratory tests, examinations and other records about the Trial subjects included in the Clinical Trial.
- 2) The conduct and results of the Clinical Trial may also be inspected by PPD'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 Trial.
- 3) In the event that the Medical Facility or Investigator receives notice that the Clinical Trial site shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall inform PPD immediately. In the event that any of the Parties does not receive prior notice of such investigation or audit, the party shall notify PPD at the first available opportunity.
- 4) Each of the Trial subjects must be instructed pursuant to art. V. par. 2 of this Agreement and also informed that the data acquired about him in the course of the Clinical Trial may be used and submitted to the appropriate inspection authorities for purposes of inspection.

VII.

Audity a inspekce regulačních orgánů

- 1) Oddělení zajištění kvality PPD případně zadavatele nebo vládní instituce mohou kontrolovat toto klinické hodnocení s cílem dokumentovat hodnověrnost zaznamenaných dat a dodržení protokolu. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že okamžitě upozorní společnost PPD na jakékoliv navrhované inspekce nebo kontroly a že jí poskytnou kopie jakýchkoliv dotazů, jakékoliv korespondence nebo komunikace přicházejících od jakýchkoliv vládních institucí nebo regulačních úřadů nebo jim posílaných, které se týkají klinického hodnocení, včetně avšak nikoliv výhradně požadavků na inspekci zařízení, a že dovolí PPD a zadavateli, aby se jakýchkoliv takových inspekci účastnili. V případě, že strana nedostane předem upozornění na uvedené šetření nebo uvedenou kontrolu, upozorní tato strana PPD na uvedené šetření nebo uvedenou kontrolu, co nejdříve je to proveditelné. Pacienti účastníci se klinického hodnocení by měli být informováni v rámci formuláře informovaného souhlasu, že jejich záznamy mohou být za tímto účelem přezkoumávány.

VIII.

Uchovávání dokumentace

- 1) Veškerá dokumentace o provedení tohoto klinického hodnocení i dokumentace vztahující se k subjektům hodnocení bude ve zdravotnickém zařízení uschována po dobu patnácti (15) let od ukončení tohoto klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení.
- 2) Během tohoto období je nutno písemně informovat PPD nebo zadavatele o jakékoliv změně adresy nebo přemístění dokumentace klinického hodnocení. Je odpovědností zadavatele informovat Vás o tom, že tyto dokumenty již nemusí být dále uchovávány.

VII.

Audits and Regulatory Inspections

- 1) This Clinical Trial may be audited by PPD's and/or Sponsor Quality Assurance Department or by governmental bodies to document the authenticity of recorded data and protocol adherence. The Medical Facility and Investigator agree to notify PPD immediately of any proposed inspection or audit and provide PPD copies of any inquiries, correspondence, or communications to and from any governmental or regulatory authority relating to the Clinical Trial, including, but not limited to, requests for inspection of the facilities, and shall permit PPD and Sponsor to attend any such inspections. In the event the party does not receive prior notice of said investigation or audit, the party shall notify PPD as soon as practicable upon becoming aware of said investigation or audit. Patients participating in the Clinical Trial should be informed, through the Informed Consent Form, that their records may be reviewed for this purpose.

VIII.

Records Retention

- 1) All documentation relating to the conduct of the Clinical Trial as well as documentation relating to Trial Subjects will be archived by the Medical Facility for fifteen (15) years from the conclusion of the Trial at the Medical Facility.
- 2) Either PPD or Sponsor must be informed in writing of any change of address or relocation of the Clinical Trial files during this period. It is the responsibility of Sponsor to inform you as to when these documents no longer need to be retained.

IX.
Jiná ustanovení

- 1) PPD poskytne zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu veškerý materiál vymezený protokolem klinického hodnocení, který je nezbytný k provádění klinického hodnocení tak, aby mohla být dodržena doba trvání klinického hodnocení předpokládaná v čl. III. této smlouvy.
- 2) Společností PPD poskytnuté hodnocené léčivo i ostatní materiál, 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 PPD.
- 3) Hodnocené léčivo může být subjektům klinického hodnocení podáno pouze personálem zdravotnického zařízení, pod přímým dohledem zkoušejícího, a to pouze v rámci vedení tohoto klinického hodnocení. 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) Zadavatel bude oprávněn uchovávat originály všech CRF (Case Report Forms), které budou zároveň jeho vlastnictvím. Originály všech dalších záznamů a materiálů budou uchovány zdravotnickým zařízením dle čl. VIII. odst. 1 této smlouvy a bude s nimi nakládáno dle platných zákonů a nařízení. Na vyžádání budou kopie těchto dokumentů poskytnuty zadavateli.
- 5) Zdravotnické zařízení 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

IX.
Other provisions

- 1) PPD shall provide the Medical Facility and the Investigator with all materials specified by the Clinical Trial protocol, which are necessary to conduct the Clinical Trial, so that the term of the Clinical Trial provided in art. III. of this Agreement can be met.
- 2) The Trial Centre and the Investigator shall use the Investigational Product and other material provided by PPD, the specifications of which are provided in the clinical Trial Protocol (art. IV par. 1 (a) of this Agreement), only for conducting the Clinical Trial. The Trial Centre and the Investigator shall return to PPD all evaluation materials, which are not used in the Clinical Trial.
- 3) The Investigational Product may be administered only by employees of the Medical Facility under the direct supervision and control of the Investigator, and only for the purpose of conducting the Clinical Trial. The Investigational Product 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 Sponsor will be entitled to keep originals of all case reports forms, which will be the property of the Sponsor. The originals of all other records and materials will be maintained by the Medical Facility according to Article VIII. Provision 1 hereof, and will be held in accordance with all applicable laws and regulations. A copy of such materials will be provided to the Sponsor upon request.
- 5) The Medical Facility and the Investigator agree that if any external laboratory is used to perform analyses for the purposes of the Clinical Trial, they will ensure that the laboratory is qualified to perform such work pursuant to the principles of good laboratory

klinické praxe. Způsobilost externí laboratoře se prokazuje příslušným certifikátem uděleným laboratoři k provádění takovýchto analýz. Externí laboratoř bude vázána toutéž dohodou o důvěrnosti jako smluvní strany.

and clinical practice. The qualification of the external laboratory shall be proved by the appropriate certificate issued to the laboratory to perform such analyses. Any External laboratory shall be bound by the same confidentiality Agreement that applies to the Parties.

- 6) Zkoušející a zdravotnické zařízení se zavazují, že nebudou používat názvu ani výrobků PPD či zadavatele souvisejících s prováděním tohoto klinického hodnocení za účelem jakékoli propagace či reklamy bez jejich předchozího souhlasu.
- 7) PPD se zavazuje neuvádět veřejně jméno zkoušejícího v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nad rámec stanovený v článku XII. odst. 4 této smlouvy.
- 8) Pokud společnost PPD a/nebo zadavatel klinického hodnocení dodá do zdravotnického zařízení zdravotnický prostředek za účelem provedení klinického hodnocení léčiva, společnost PPD a/nebo zadavatel se zavazuje uzavřít smlouvu o výpůjčce, která bude mít náležitosti dle ustanovení § 659 a násl. zákona č. 40/1964 Sb., občanský zákoník, v platném znění. Použití zdravotnického prostředku je podmíněno uzavřením řádné smlouvy o výpůjčce a smluvní strany se dohodly, že neuzavřením této smlouvy o výpůjčce při faktickém předání zdravotnického prostředku k užívání do zdravotnického zařízení, vzniká zdravotnickému zařízení právo odstoupit od smlouvy o provedení klinického hodnocení dle ustanovení § 48 zákona č. 40/1964 Sb., občanský zákoník, v platném znění. Smluvní strany se ve smyslu ustanovení § 48 odst. 2 zákona č. 40/1964 Sb., s ohledem na výše uvedenou situaci, dohodly, že smlouva o provedení klinického hodnocení se ruší ke dni doručení prohlášení o odstoupení společnosti PPD a/nebo zadavateli klinického hodnocení (resp. druhé smluvní straně).
- 6) The Investigator and the Medical Facility agree not to use the name or products of PPD or Sponsor connected with the Clinical Trial for purposes of promotion or advertising without their prior consent.
- 7) PPD agrees not to make public the name of the Investigator connected with the Clinical Trial other than as provided in article XII. par. 4 of this Agreement.
- 8) In case PPD and/or the Sponsor of the Clinical Study provides the Medical Facility with any medical equipment for the purpose of conducting the Clinical Study, PPD and/or Sponsor agree to enter into an agreement on lending that will be in compliance with Sec. 659 and following of Act no. 40/1964 Coll., Civil Code, as amended. The use of a medical equipment is contingent on execution of a proper agreement on lending and the parties hereto hereby agree that if such agreement on lending is not executed at the time of delivery of the medical equipment to the Medical Facility, the Medical Facility shall have a right to terminate the Agreement on Clinical Study on the basis of Sec. 48 Act no. 40/1964 Coll., Civil Code, as amended. The parties have, as understood under Sec. 48 par. 2 Act no. 40/1964 Coll., with regards to the situation described above, agreed that the Agreement on Clinical Study shall be terminated effective on the day the termination notice is delivered to PPD and/or Sponsor (meaning the other party).

X.

Nežádoucí příhody v průběhu klinického

X.

Adverse events in the course of the Clinical

hodnocení

- 1) Zkoušející souhlasí, že bude dle instrukcí uvedených v protokolu informovat zadavatele, o nežádoucích příhodách (Adverse Events – AE) a závažných nežádoucích příhodách (Serious Adverse Events – SAE) dle jejich definic uvedených v protokolu.
- 2) Zkoušející je povinen bezodkladně sdělit PPD telefonicky, faxem či elektronickou poštou jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu, jakož i závažný nežádoucí a neočekávaný nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení.
- 3) 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.

XI. Pojištění a odškodnění

- 1) PPD prohlašuje, že zadavatel, v souladu s ust. § 52 odst. 3 písm. f) zák. č. 378/2007 Sb., v platném znění, zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení. Kopie potvrzení o pojištění subjektů hodnocení je přílohou č. 3 této smlouvy.
- 2) Pojištění v odst. 1) se nevztahuje na případy, kdy došlo k zařazení subjektu hodnocení do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu či k poškození subjektu hodnocení na základě nedbalosti zkoušejícího či jiného člena řešitelského

Trial

- 1) The Investigator agrees to report Adverse Events (AE) and Serious Adverse events (SAE), as such terms are defined in the Protocol, to the Sponsor in accordance with the Protocol.
- 2) The Investigator shall, without delay, inform PPD 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 Trial.
- 3) 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.

XI. Insurance and indemnification

- 1) PPD confirms, that the Sponsor, in accordance with par. 52 section 3 f) of Act No. 378/2007 Coll. as amended, arranged liability insurance for the Investigator and the Sponsor for the entire duration of the Clinical Trial, through which compensation in the event of death or in the event of injury to the health of the Trial subjects as result of conducting the Clinical Trial is also covered. A copy of confirmation about the insurance of the Trial subjects forms appendix no. 3 to this Agreement.
- 2) The insurance in par. 1) does not apply in cases where a Trial subject was included without obtaining informed consent or where a Trial subject was injured due to negligence of the Investigator or another member of the Trial Centre, or violation of the protocol or

centra, porušením protokolu či písemných instrukcí předaných řešitelskému centru PPD či zadavatelem.

written instructions given to the Trial Centre by PPD or Sponsor.

- 3) Zkoušející a zdravotnické zařízení se zavazují písemně informovat PPD a zadavatele o jakémkoli případu reklamace vad léčiv a dalších výrobků použitých při klinickém hodnocení, které poskytl zadavatel či PPD.
 - 4) Smluvní strany se zavazují plně spolupracovat při řešení případů uvedených odst.1, 2, 3 a 4.
 - 5) Zadavatel ujišťuje, že hodnocené léčivo je vyráběno v souladu s podmínkami správné výrobní praxe a přebírá za hodnocené léčivo odpovědnost. Zadavatel nahradí zdravotnickému zařízení a/nebo zkoušejícímu škody (včetně smrti) vzniklé v důsledku podmínek vyvolaných nebo údajně vyvolaných tímto klinickým hodnocením, za které zadavatel odpovídá pod podmínkou, že škoda není důsledkem zanedbání/vědomě nesprávného jednání nebo nedodržení protokolu. Na oplátku za toto krytí souhlasí zdravotnické zařízení a zkoušející s tím, že zadavatele a PPD okamžitě písemně na jakékoli nároky upozorní a že budou plně spolupracovat při jejich projednání. Zadavatel poskytne subjektům hodnocení náhradu v případě škod spojených s hodnocením. Zadavatel ani PPD nepřebírají žádnou odpovědnost za případ, ve kterém subjekt hodnocení nebo řádně zmocněný zástupce neposkytl písemný informovaný souhlas. Závazek odškodnění je obsažen v dokumentu nazvaném „Indemnity Letter“, který tvoří přílohu č. 6 této smlouvy.
 - 6) Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že zadavatel ani PPD nebudou odpovědní za jakékoli ztráty, škody, žaloby, rozsudky nebo požadavky subjektů hodnocení vyplývající z utrpených škod nebo ztrát, jestliže jsou výsledkem zanedbání na straně zdravotnického zařízení nebo zkoušejícího nebo jestliže jsou výsledkem výzkumných
- 3) The Investigator and the Medical Facility agree to inform PPD and Sponsor in writing about any instance of recall of products used in the Clinical Trial provided by the Sponsor or PPD.
 - 4) The Parties agree to cooperate fully in resolving the situations described in par. 1, 2, 3 and 4.
 - 5) The Sponsor assures the Investigational Product is manufactured under GMP conditions and assumes liability for the product. The Sponsor indemnifies you against injuries (including death), deriving from the conditions caused by or allegedly caused by the this Clinical Trial, provided the injury is not a result of negligence/willful misconduct or non-compliance with the Protocol. In return for this coverage, the Medical Facility and Investigator agree to promptly notify the Sponsor and PPD in writing of any claim and to co-operate fully in the handling of the claim. The Sponsor will provide compensation to Trial subjects in the event of Trial-related injury. The Sponsor and PPD assume no liability for any case in which written informed consent was not given by the Trial subject or duly authorized representative. Sponsor's indemnification agreement is covered by a document called „Indemnity Letter“ that forms Appendix no. 6 hereto.
 - 6) The Medical Facility and Investigator agree that the Sponsor and PPD will not be responsible for and that the Medical Facility and Investigator shall indemnify and hold the Sponsor and PPD harmless for any loss, claims, actions, judgements or demands of the Trial Subjects arising from injuries or damages incurred, if they are the result of negligence on

činností, které jsou v rozporu s ustanoveními protokolu hodnocení nebo jinými písemnými informacemi, které zadavatel nebo PPD poskytli zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu.

XII.

Ochrana důvěrných informací

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace poskytnuté PPD a zadavatelem vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci; zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace, třebaže nejsou PPD či zadavatelem 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) Zdravotnické zařízení a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný, než určený v písemných instrukcích PPD. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví PPD a zadavatele a budou drženy zdravotnickým zařízením a zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zdravotnické zařízení 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

the part of the Medical Facility or Investigator, or if they result from research activities contrary to the provisions of the investigational Protocol or other written information provided to the Medical Facility and Investigator by the Sponsor or PPD.

XII.

Protection of confidential information

- 1) Confidential information for purposes of this Agreement means any information provided by PPD and the Sponsor relating to the Clinical Trial or its documentation; it includes, in particular, information about the structure, composition, ingredients, samples, know-how, technical procedures and processes, as well as other information, even if it is not expressly identified as confidential by PPD or the Sponsor. Confidentiality of proprietary information, publication, publicity rights, intellectual property rights and indemnification shall survive the completion of this Clinical Trial.
- 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 PPD's written instructions. Confidential information shall belong exclusively to PPD and the Sponsor, 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

vládní instituce), zdravotnické zařízení nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí PPD. Smluvní strany se zavazují zveřejnit důvěrné informace v zákonem stanovených případech oprávněným subjektům popř. etické komisi a osobám pověřeným PPD pouze v nezbytně nutném rozsahu.

- 5) PPD, zdravotnické zařízení 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) Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují předat PPD po ukončení klinického hodnocení všechny jim svěřené materiály, 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 a odděleně od ostatních dokumentů.
- 8) Ustanovení o důvěrnosti obsažená v čl. XII. budou platné po dobu deseti (10) let po ukončení klinického hodnocení.

XIII.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) Výsledky klinického hodnocení, patentovatelné nebo ne, jsou výlučným vlastnictvím zadavatele. Případné patentové žádosti k vynálezům či vylepšením stávajících léčebných postupů vytvořených v průběhu nebo z výsledků klinického hodnocení budou přihlášeny na jméno **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**

jurisdiction, administrative agency or other governmental body), the Medical Facility or the Investigator shall inform PPD 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 PPD only to the extent necessary.

- 5) PPD, the Medical Facility and the Investigator agree to inform all persons participating in the Clinical Trial 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 PPD, after completion of the Clinical Trial, all materials, documents and information received from PPD, except for cases provided by law.
- 7) The Parties agree to keep all documents and information concerning the financial arrangements between the Parties confidential and separate from other documents.
- 8) These confidentiality obligations listed in article XII. Hereof, shall continue until ten (10) years after completion of the Clinical Trial.

XIII.

Ownership, protection, and publication of Clinical Trial results

- 1) The results of the Clinical Trial, patentable or not, 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 Trial will be registered in the name of **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**

- 2) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou zdravotnickým zařízením či zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Rozhodnutí o možnostech publikace je v plné zodpovědnosti zadavatele. Zdravotnické zařízení 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 dle ustanovení článku XIII. 5.
- 3) Zároveň má zadavatel právo vyžadovat, aby jakákoliv publikace nebo prezentace týkající se práce popsané v této smlouvě uznala podporu zadavatele.
- 4) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že nesmějí vydat žádnou odbornou publikaci k objevům či hodnocenému léčivu dříve, než zadavatel podá patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků klinického hodnocení bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu.
- 5) Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou si vědomi toho, že toto klinické hodnocení se provádí na více výzkumných pracovištích. Zdravotnické zařízení a zkoušející smějí zveřejnit nebo prezentovat výsledky klinického hodnocení získané ve zdravotnickém zařízení, ale až po prvním zveřejnění nebo předvedení obsahujícím data ze všech zařízení nebo osmnáct (18) měsíců po dokončení klinického hodnocení, podle toho, který případ nastane dříve. Alespoň šedesát (60) dnů před předložením nebo předvedením rukopisu nebo jiných materiálů vztahujících se ke klinickému hodnocení vydavateli, recenzentovi nebo jiným vnějším osobám poskytnete zadavateli kopii všech takových rukopisů a materiálů a poskytnete zadavateli šedesát (60) dnů na jejich zhodnocení a okomentování. Jestliže to zadavatel vyžaduje, zdravotnické zařízení případně zkoušející vynechají před předložením nebo představením materiálů jakékoliv důvěrné
- 2) Neither the Medical Facility nor the Investigator shall publish the results of the Clinical Trial 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 Trial with the Sponsor, as per XIII.5.
- 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 discoveries or the Investigational Product before the Sponsor applies for patent registration, if, given the nature of the Clinical Trial results, such application is possible.
- 5) The Medical Facility and Investigator understand that this Clinical Trial is being conducted at multiple research sites. The Medical Facility and Investigator are free to publish or present the Clinical Trial results obtained at the Medical Facility, but only after the first publication or presentation that involves the multi-center data or eighteen (18) months after the completion of the Clinical Trial, whichever is first. At least sixty (60) days prior to submitting or presenting a manuscript or other materials relating to the Clinical Trial to a publisher, reviewer, or other outside persons, you shall provide to Sponsor a copy of all such manuscripts and materials, and allow Sponsor sixty (60) days to review and comment on them. If the Sponsor requests, the Medical Facility and/or Investigator shall remove any Confidential Information (other than Trial results) prior to submitting or presenting the materials, and/or shall postpone the publication for one-

informace (jiné než výsledky hodnocení) případně odloží zveřejnění o sto dvacet (120) dnů. Žádná strana této smlouvy nebude používat jméno jakékoliv jiné strany ve spojení s jakoukoliv reklamou, zveřejněním nebo propagací bez předchozího písemného povolení.

XIV. Trestní bezúhonnost

- 1) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že jemu a podle jeho nejlepších vědomostí ani žádnému jinému 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.
- 3) Pokud v průběhu účinnosti této smlouvy bude zkoušející nebo jiný člen studijního týmu podílející se na provádění klinického hodnocení (i) vyšetřován z důvodů odejmutí licence či zákazu činnosti, (ii) je mu licence odebrána nebo činnost zakázána, nebo (iii) bude provádět činnost, která by mohla k takovému odejmutí nebo zákazu vézt, bude zkoušející neprodleně informovat společnost PPD.

XV. 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

hundred-twenty (120) days. No party hereto shall use any other party's name in connection with any advertising, publication or promotion without prior written permission.

XIV. Clean criminal records

- 1) The Investigator represents and warrants that neither he nor, to the best of his knowledge, any other member of the Clinical Trial 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 nor any member of the Clinical Trial team has ever, in connection with the conduct of a Clinical Trial, been accused, investigated or convicted.
- 3) If during the term of this Agreement the Investigator or any Clinical Trial team member participating in the conduct of the Clinical Trial (i) come under investigation for debarment action or disqualification, (ii) is debarred or disqualified, or (iii) engage in any conduct or activity which could lead to any of the above mentioned disqualification or debarment actions, the Investigator shall immediately notify PPD of same.

XV. 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 Trial and to resolve

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.

XVI. Finanční vyrovnání

- 1) Zdravotnické zařízení bere na vědomí a souhlasí s tím, že platby za subjekty hodnocení v tomto klinickém hodnocení jsou přebírány společností PPD od zadavatele, a tudíž že společnost PPD nebude povinná provádět platby zdravotnickému zařízení dříve, než tyto platby za subjekty hodnocení budou od zadavatele obdrženy. PPD učiní všechna dostupná opatření, aby zajistila, že tyto platby budou obdrženy od zadavatele včas
- 2) Zdravotnické zařízení je plně zodpovědné za platby třetím stranám, za krytí veškerých vlastních nákladů spojených s prováděním klinického hodnocení, včetně nákladů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na klinickém hodnocení, s výjimkou nákladů uhrazených na základě této smlouvy nebo jejího písemného dodatku.
- 3) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že společnost PPD je povinná v souladu se zákonem o správě daní a poplatků uvést v daňovém přiznání místně příslušnému Finančnímu úřadu veškeré platby, které budou z titulu této smlouvy vyplaceny.
- 4) Platby budou prováděny dle Přílohy č. 5 smlouvy.
- 5) Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že PPD uzavře separátní smlouvu se zkoušející a s

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.

XVI. Financial provisions

- 1) The Medical Facility takes into account and agrees that PPD receives the payments for Trial subjects in this Clinical Trial from a Sponsor. Thus, PPD will not be obliged to pay to the medical facility prior receipt of the payments for Trial subjects from the Sponsor. PPD undertakes to take all steps to ensure that the payments will be received from the Sponsor on time.
- 2) The Medical Facility is fully responsible for payments to third parties and paying its own expenses connected with the Clinical Trial, including costs for therapy in the event of injury to health of the Trial subjects resulting from their participation on the Clinical Trial, with the exception of expenses reimbursed on the basis of this Agreement or a written amendment to it.
- 3) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that PPD is required, in accordance with the act on taxes and fees, to report to the appropriate Financial Office all payments, which will be paid on the basis of this Agreement.
- 4) Payment will be made as set out in Appendix no. 5 hereto.
- 5) The Medical Facility acknowledges that PPD will conclude a separate agreement with the

radiologem týkající se závazků/výkonů zkoušející a radiologa při provádění tohoto klinického hodnocení a že součástí této smlouvy může být přiměřená náhrada za výkony poskytnuté zkoušející, radiologem a jejich týmem. Tato náhrada však v žádném případě nebude zdvojením náhrady poskytnuté zdravotnickému zařízení dle této smlouvy.

- 6) Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že náhrada poskytnutá zdravotnickému zařízení dle této smlouvy nepřekročí přiměřenou tržní hodnotu poskytnutých výkonů, a že žádné platby nebudou poskytnuty za účelem přimět zdravotnické zařízení případně zkoušejícího koupit nebo předepsat jakékoliv léky, zařízení nebo produkty. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí, že nebudou účtovat subjektu hodnocení, pojistiteli nebo vládním úřadům žádné položky, návštěvy, výkony nebo výdaje, které poskytuje nebo platí PPD nebo zadavatel. Zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí, že nebudou poskytovat jakékoliv peněžní prostředky nebo jiné hodnotné předměty jakýmkoliv vládním úředníkům nebo zástupcům za účelem nepatřičného ovlivnění činností vlády.

XVII. Finanční přiznání

Zkoušející souhlasí, že pro každého zkoušejícího nebo spoluzkoušejícího, který je uveden na seznamu nebo určen a je přímo zapojen do léčby nebo vyhodnocení subjektů hodnocení, předloží PPD formulář finančního přiznání vyplněný a podepsaný tímto zkoušejícím nebo spoluzkoušejícím. Všechny tyto formuláře budou ihned aktualizovány tak, jak je zapotřebí, aby byla zachována jejich přesnost a úplnost během klinického hodnocení a jeden (1) rok od jeho ukončení. Zkoušející souhlasí s tím, že vyplněné formuláře mohou být předmětem hodnocení ze strany vládních nebo regulačních orgánů, zadavatele, společnosti PPD a jejich zástupců a souhlasí s tímto hodnocením. Zkoušející souhlasí s poskytnutím dat z těchto finančních přiznání do

Investigator and the Radiologist concerning the obligations/services of the Investigator and the Radiologist in conducting this Clinical Trial and that such agreements may include fair compensation for services provided by Investigator, Radiologist and their team; however, in no event will such compensation duplicate the compensation made to the Medical Facility hereunder.

- 6) The Medical Facility and Investigator agree that the compensation received by the Medical Facility under this Agreement does not exceed the fair market value of the services provided, and that no payments are being provided to for the purpose of inducing the Medical Facility and/or Investigator to purchase or prescribe any drugs, devices or products. The Medical Facility and Investigator agree that they will not bill any Trial subject, insurer, or governmental agency for any items, visits, services or expenses provided or paid for by PPD or Sponsor. The Medical Facility and Investigator further agree that they will not provide any money or item of value to any government official or representative to improperly influence government actions.

XVII. Financial Disclosure

The Medical Facility and Investigator agree that, for each listed or identified investigator or subinvestigator who is directly involved in the treatment or evaluation of Trial subjects, they shall promptly return to PPD a financial disclosure form that has been completed and signed by such investigator or subinvestigator. All such forms are promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Clinical Trial and for one (1) year after its completion. The Investigator agrees that the completed forms may be subject to review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, PPD, and their agents, and they consent to such review. The Investigator further consents to the transfer of such financial disclosure data to the U.S.A.

USA.

XVIII. Hodnocné léčivo

Zkoušející bude používat hodnocené léčivo a jakékoliv srovnávací produkty poskytnuté ve spojení s klinickým hodnocením pouze pro účel klinického hodnocení. Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou odpovědní za zabezpečení a vyúčtování veškerého hodnoceného léčiva, zařízení a materiálů vztahujících se ke klinickému hodnocení.

XIX. Ochrana Dat

1) Před klinickým hodnocením a v jeho průběhu mohou zaměstnanci nebo personál zdravotnického zařízení poskytovat na základě svého výsloveného souhlasu osobní údaje (jak je definováno příslušnými zákony o ochraně údajů) týkající se zkoušejících zaměstnanců zdravotnického zařízení nebo jiného personálu. K těmto osobním údajům mohou patřit jména, kontaktní informace, praxe, kvalifikace, publikace, resumé, dosavadní vzdělání, finanční informace, informace o pracovních výsledcích, vybavenost, kvalifikace zaměstnanců a další informace týkající se provádění klinického hodnocení zdravotnickým zařízením a/nebo zkoušejícím.

XX. Zasílání nebezpečných předmětů a nakažlivého materiálu

Zasílání nebezpečných a nakažlivých materiálů (včetně nakažlivých vzorků od pacientů) podléhá místním, národním a mezinárodním zákonům a předpisům. Každý jednotlivec, který balí nebo manipuluje s jakýmkoliv nebezpečnými předměty nebo nakažlivými materiály za účelem jejich zaslání z místa provádění klinického

XVIII. Investigational Product

The Investigator shall use the Investigational Product and any comparator products provided in connection with the Clinical Trial solely for the purpose of the Clinical Trial. The Medical Facility and Investigator are responsible for the security and accountability of all Investigational Products, devices and Clinical Trial-related materials.

XIX. Data Privacy

1) Prior to and during the course of the Clinical Trial, the Medical Facility's staff/personnel may provide, on the basis of their express agreement, personal data (as defined by applicable data protection legislation) relating to its investigators, Medical Facility's staff or other personnel. Such personal data may include names, contact information, work experience, qualifications, publications, resumes, educational background, financial information, performance information, facilities, staff capabilities, and other information relating to the Medical Facility's and/or Investigator's conduct of Clinical Trial

XX. Shipping of Dangerous Goods and Infectious Materials

The shipment of dangerous goods and infectious materials (including infectious patient specimens) is subject to local, national, and international laws and regulations. Each individual who packages or handles any dangerous goods or infectious materials for shipping from the site where the Clinical Trial is

hodnocení, musí dodržet všechny příslušné zákony a předpisy.

being conducted must comply with all applicable laws and regulations

XXI.
Doba platnosti smlouvy

- 1) Tato smlouvy nabývá účinnosti dnem posledního podpisu smluvních stran a její účinnost bude trvat do ukončení klinického hodnocení nebo ukončení smlouvy dle ustanovení XXI. 2).
- 2) V následujících případech je kterákoliv ze smluvních stran oprávněna ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, která je účinná po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení smluvním stranám:
 - a) pokud některá smluvní strana neplní ani po výslovném písemném upozornění některé z ustanovení této smlouvy;
 - b) pokud některá smluvní strana provede se svými věřiteli vyrovnání nebo bude-li na její majetek prohlášen konkurs;
 - c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;
 - d) bude-li riziko pro subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno;
 - e) pokud potřebné oprávnění, ohlášení, povolení nebo souhlas nezbytné k provedení klinického hodnocení jsou revokovány, pozbudou platnosti bez příslušného prodloužení, klinické hodnocení je pozastaveno, zakázáno, nebo není zahájeno ve stanovené době od vzniku oprávnění.;
 - f) v případě, že vhodné subjekty hodnocení nejsou do klinického hodnocení zařazeny včas, takže je ohrožen dohodnutý časový rozvrh.

3) PPD má dále právo ukončit či přerušit

XXI.
Term of the Agreement.

- 1) This Agreement will become effective on the date on which it is last signed by the parties and shall continue until completion of the Clinical Trial or until terminated in accordance with section XXI. 2)
- 2) In the following situations any of the Parties may terminate this Agreement by giving 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, even after express written notification, any of the provisions of this Agreement;
 - b) if any party settles with its creditors or goes into bankruptcy;
 - c) if any party loses its authorization to practice in the given field;
 - d) if the risk for Trial subjects increases disproportionately;
 - e) if a necessary authorization, notification, permit or consent necessary for conducting of the Clinical Trial is revoked, its validity expires without appropriate extension, the Clinical Trial 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 Trial subjects to the Clinical Trial which endangers the agreed time schedule.

3) PPD may further terminate or interrupt the

klinické hodnocení a zároveň ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí účinnou po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení výpovědi zdravotnickému zařízení:

- a) v případě ukončení smluvního vztahu mezi firmou PPD Development LLC nebo PPD Global Limited nebo jakoukoli jinou společností ve skupině PPD, a zadavatelem podle toho, která z těchto společností uzavřela smlouvu se zadavatelem;
 - b) jestliže nábor subjektů hodnocení v řešitelském centru nebyl ukončen, avšak celkový počet subjektů hodnocení povolených pro klinické hodnocení byl již naplněn; nebo
 - c) jestliže 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.
- 4) Smluvní strany se mohou kdykoliv dohodnout na ukončení této smlouvy písemnou dohodou o ukončení.
 - 6) Okamžitě po obdržení žádosti o ukončení zastaví zkoušející jak nábor dalších subjektů do hodnocení, tak v lékařsky přípustném rozsahu doprovodné procedury podstupované pacienty, kteří již do hodnocení vstoupili, a v možné míře omezí vznik dodatečných nákladů a výdajů.
 - 7) Pokud společnost PPD či zadavatel získá v období plnění této smlouvy informace, které zpochybňují bezpečnost či účinnost studijního hodnoceného léčiva nebo souvisejícího produktu, a nebo pokud bude studijní hodnocené léčivo schváleno FDA, smluvní strany čestně vyjednájí modifikaci této smlouvy, jež se bude týkat (a) snížení
- Clinical Trial and at the same time terminate this Agreement by giving 30 days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Medical Facility for the following reasons:
- a) if the contractual relationship between PPD Development LLC or PPD Global Limited or any other company within the PPD Group, depending on which of these companies has concluded the contract with the Sponsor, and the Sponsor terminates;
 - b) if the overall Clinical Trial enrolment has been met but the enrolment in the Trial Centre has not been completed yet; or
 - c) 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.
- 4) The Parties may terminate this Agreement by written Termination Agreement at any time.
 - 5) Immediately upon receipt of a notice of termination, the Investigator shall cease entering subjects into the Clinical Trial; cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the Clinical Trial, and refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.
 - 6) Notwithstanding anything herein to the contrary, if during the Term of this Agreement, information becomes available to PPD or Sponsor which places the safety or efficacy of the Clinical Trial drug or related product in doubt or if the Clinical Trial drug is approved by FDA, the parties shall negotiate, in good faith, a modification of

počtu studovaných subjektů, (b) ukončení hodnocení a/nebo (c) úpravy jakýchkoli dalších příslušných ustanovení vyplývajících z této smlouvy.

- 7) Po dokončení či předčasném ukončení klinického hodnocení je zkoušející povinen předložit společnosti PPD závěrečnou zprávu zahrnující všechny příslušné informace týkající se hodnocení tak, jak je popsáno v protokolu, včetně všech dat a studijních výsledků a rovněž jsou zdravotnické zařízení a zkoušející povinni navrátit všechny informace zadavatele či společnosti PPD jejich příslušnému majiteli.
- 8) Po dokončení či předčasném ukončení hodnocení bude veškeré nepoužité hodnocené léčivo, vybavení a příslušné studijní materiály poskytnuté zdravotnickému zařízení a/nebo zkoušejícímu společností PPD či zadavatelem vráceny společnosti PPD.

XXII.

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. 513/1991 Sb., obchodní zákoník, ve znění pozdějších předpisů, zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů.

this Agreement to (i) reduce the number of subjects to be studied, (ii) terminate the Clinical Trial, and/or (iii) modify any other relevant provision of this Agreement.

- 7) Upon completion of the Clinical Trial or earlier termination thereof, the Investigator shall prepare and forward a final report containing all relevant information for the Clinical Trial as described in the Protocol, including all data and Clinical Trial results to PPD, and Medical Facility and Investigator shall return shall return all PPD and Sponsor Information, as defined herein, to its respective owner.
- 8) Upon completion of the Clinical Trial or early termination thereof, all unused Investigational Product, compounds, devices and related Clinical Trial materials furnished to Medical Facility and/or Investigator by or on behalf of Sponsor or PPD shall be returned to PPD.

XXII.

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. 513/1991 Coll., of the Commercial Code, as amended, Act. no. 378/207 Coll., on pharmaceuticals, as amended and Decree no. 226/2008 Coll., on Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended.

- 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.
- 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) Smluvní strany nesmí tuto smlouvu postoupit bez předchozího písemného souhlasu ostatních smluvních stran. Společnost PPD může však postoupit tuto smlouvu zadavateli.
- 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. PPD may however assign this Agreement to Sponsor or an affiliate of Sponsor.
- 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.
- 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) Smluvní strany se zavazují, že dodrží všechna ustanovení této smlouvy, která trvají déle než platnost smlouvy, i po skončení tohoto klinického hodnocení.
- 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 Trial.
- 7) Společnost PPD a zadavatel neposkytují žádné, ať přímé či implicitní záruky týkající se tohoto klinického hodnocení, studijního hodnoceného léčiva a materiálu či postupu, včetně jakýchkoli garancí obchodovatelnosti či použitelnosti pro určité účely a to s výjimkou úpravy otázky náhrady škody, jak je uvedena v čl. XI. této smlouvy.
- 7) PPD and Sponsor make no warranties, expressed or implied, with respect to the Clinical Trial, the Investigational Product or any materials or processes provided hereunder, including without limitation any warranties of merchantability or fitness for a particular purpose, with the exception of reimbursement of claims listed in Article XI. hereof.
- 8) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž jeden obdrží zdravotnické zařízení, jeden zkoušející a jeden PPD.
- 8) This Agreement is made in three copies, of which the Medical Facility, the Investigator and PPD shall receive one copy.
- 9) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě.
- 9) Changes and supplements to this Agreement may be made only by written addenda to this Agreement.
- 10) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí smlouvy má přednost česká verze.
- 10) 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.

PPD: [REDACTED]

(na základě plné moci / based on the power of attorney)

Datum/date: [REDACTED]

Zdravotnické zařízení/ Medical Facility: _____
[REDACTED]

Datum/date: _____

Prohlášení zkoušejícího:

Já, [REDACTED], hlavní zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámila s protokolem a všemi dokumenty předanými společností PPD a/nebo zadavatelem k provedení klinického hodnocení. Byla jsem seznámena se smlouvou uzavřenou mezi společností PPD a Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze a budu dodržovat povinnosti v ní stanovené či vyplývající ze Správné klinické praxe hlavní zkoušející.

Investigator Declaration:

I, [REDACTED], the principal Investigator of this Clinical Trial, hereby declare that I have read and understood the Protocol and all other documents submitted by PPD and/or Sponsor for the conduct of the Clinical Trial. Likewise, I hereby declare that I have read and understood the terms and conditions of this Agreement between PPD and Všeobecná fakultní nemocnice v Praze and my obligations and responsibilities as the principal Investigator set forth in the Agreement and in accordance with the Guidelines for Good Clinical Practice.

Zkoušející/ Investigator: [REDACTED]

Datum/date: _____

Seznam příloh k této smlouvě:

- Příloha č. 1: kopie výpisu z obchodního rejstříku PPD a plná moc podpisujícího za PPD
Příloha č. 2: kopie zplnomocnění PPD zadavatelem
Příloha č. 3: kopie potvrzení pojištění
Příloha č. 4: kopie souhlasných stanovisek Etických komisí
Příloha č. 5: Rozpis plateb
Příloha č. 6: Indemnity Letter
Příloha č. 7: Finanční formulář PAF
Příloha č. 8: protokol klinického hodnocení

List of appendices to this Agreement:

- Appendix no. 1: copy of extract from the Commercial Register of PPD and POA of PPD signatory
Appendix no. 2: copy of Power of Attorney from the Sponsor to PPD
Appendix no. 3: copy of confirmation of insurance
Appendix no. 4: copies of concurring opinions from the Ethics Committees
Appendix no. 5: Payment Schedule
Appendix no. 6: Indemnity Letter
Appendix no. 7: Payment Authorization Form
Appendix no. 8: protocol of the Clinical Trial

Příloha č. 5 Rozpis Plateb / Appendix 5 Payment Schedule

1) PPD se zavazuje uhradit zdravotnickému zařízení za provedení klinického hodnocení částku **65.778,- Kč** za každý správně zařazený subjekt hodnocení, který vykonal všechny návštěvy předepsané protokolem.

1) PPD agrees to pay to the Medical Facility for the Clinical Trial the amount of **CZK 65.778,-** for every correctly included Trial subject who completed all appointments required by the protocol.

2) [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2) [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

DALŠÍ PLATBY / ADDITIONAL PAYMENTS

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Dodatek 1 ke
Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení**

**Amendment 1 to
Agreement on Clinical Study**

Tento Dodatek 1 ke Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení („**Dodatek 1**“) mezi:

This Amendment 1 to Agreement on Clinical Study (“**Amendment 1**“) between:

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budejovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřinná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077
DIČ: CZ63671077
(„**PPD**“)

Company ID no.: 63671077
Tax ID no.: CZ63671077
(“**PPD**“)

a

and

Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze, se sídlem U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, jejímž jménem jedná zástupce ředitelky MUDr. Jan Bříza, CSc., MBA.

Vseobecna fakultni nemocnice v Praze, registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by MUDr. Jan Briza, CSc., MBA.



dále jen „**zdravotnické zařízení**“



further, the “**Medical Facility**“

je doplňkem Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení mezi PPD a Zdravotnickým zařízením, která byla plně podepsaná dne [REDACTED] („**Smlouva**“).

shall be an Amendment to that certain Agreement on Clinical Study between PPD and Medical Facility fully executed on [REDACTED] (“**Agreement**“).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

WITNESSETH

VZHLEDEM K TOMU, že PPD a Zdravotnické zařízení uzavřeli Smlouvu, podle které Zdravotnické zařízení/Zkoušející poskytují PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. **WA25046**, a

WHEREAS, PPD and Medical Facility have entered into the Agreement pursuant to which the Medical Facility/Investigator provides certain clinical study services to PPD according to protocol no. **WA25046**; and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky Smlouvy, jak je stanoveno v tomto Dodatku 1,

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto Dodatku 1 a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. V návaznosti na dodatek protokolu (verze B ze dne [REDACTED]) nahradit Přílohu č. 5 Smlouvy - Rozpis plateb Přílohou č. 5 přiloženou k tomuto Dodatku 1.
2. Dodatek 1 se podpisem smluvních stran stane součástí Smlouvy a veškeré odkazy na Smlouvu budou znamenat odkaz na Smlouvu včetně Dodatku 1.
3. Všechna ostatní ustanovení a podmínky Smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními Smlouvy a tohoto Dodatku 1 budou rozhodující a řídící ustanovení tohoto Dodatku 1.
4. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto Dodatku 1 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve Smlouvě.

1. Due to protocol amendment version (Version B dated [REDACTED]) to replace Appendix no. 5 – Payment Schedule with Appendix no. 5 attached hereto.
1. Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.
2. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.
4. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

NA DŮKAZ SOUHLASU se zněním Dodatku 1 připojují smluvní strany své podpisy níže.

IN WITNESS OF THEIR CONSENT to this Amendment 1, the Parties have signed below.

PPD: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Zdravotnické zařízení/ Medical Facility: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Prohlášení zkoušející / Investigator's Declaration

Já tímto souhlasím a potvrzuji/I hereby agree and confirm

Zkoušející / Investigator: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Seznam příloh k tomuto Dodatku 1:

Příloha č. 5: Rozpis plateb

Příloha č. 8: Protokol

List of appendices to this Amendment 1:

Appendix no. 5: Payment Schedule

Appendix no. 8: Protocol

Příloha č. 5 Rozpis Plateb / Appendix 5 Payment Schedule

1) PPD se zavazuje uhradit zdravotnickému zařízení za provedení klinického hodnocení částku **80.012,-Kč** za každý správně zařazený subjekt hodnocení, který vykonal všechny návštěvy předepsané protokolem.

1) PPD agrees to pay to the Medical Facility for the Clinical Trial the amount of **CZK 80.012,-** for every correctly included Trial subject who completed all appointments required by the protocol.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Dodatek 2 ke
Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení**

**Amendment 2 to
Agreement on Clinical Study**

Tento Dodatek 2 ke Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení („**Dodatek 2**“) mezi:

This Amendment 2 to Agreement on Clinical Study (“**Amendment 2**“) between:

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budejovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřinná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077
DIČ: CZ63671077
(„**PPD**“)

Company ID no.: 63671077
Tax ID no.: CZ63671077
(“**PPD**“)

a

and

Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze, se sídlem U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, jejímž jménem jedná [REDACTED]

Vseobecna fakultni nemocnice v Praze, registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

dále jen „**zdravotnické zařízení**“

further, the “**Medical Facility**“

je doplňkem Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení mezi PPD a Zdravotnickým zařízením, která byla plně podepsaná dne [REDACTED] a ve znění Dodatku 1 podepsaným („**Smlouva**“).

shall be an Amendment to that certain Agreement on Clinical Study between PPD and Medical Facility fully executed on [REDACTED] and Amendment 1 executed on [REDACTED] (“**Agreement**”).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

WITNESSETH

VZHLEDEM K TOMU, že PPD a Zdravotnické zařízení uzavřeli Smlouvu, podle které Zdravotnické zařízení/Zkoušející poskytují PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. **WA25046**, a

WHEREAS, PPD and Medical Facility have entered into the Agreement pursuant to which the Medical Facility/Investigator provides certain clinical study services to PPD according to protocol no. **WA25046**; and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky Smlouvy, jak je stanoveno v tomto Dodatku 2,

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto Dodatku 2 a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Zdravotnické zařízení souhlasí, že se bude účastnit tzv. [REDACTED], protokol č. [REDACTED], popsané v Příloze č. 4 protokolu sub-studie (dále jen „**sub-studie**“). V této souvislosti poskytne zdravotnické zařízení prostřednictvím zkoušející, [REDACTED], služby očních vyšetření spojené s takovou sub-studií. Služby a s nimi spojené platby jsou uvedeny v příložené Příloze č. 1 tohoto Dodatku, která se tímto Dodatkem č. 2 stává zároveň součástí původní Přílohy č. 5 Smlouvy – Rozpis Plateb smlouvy jako část II Přílohy č. 5 Smlouvy.
1. The Medical Facility agrees to take part in the [REDACTED], Protocol number [REDACTED], described in Appendix no. 4 – Sub-Study Protocol (“**Sub Study**”). In this respect the Medical Facility, through the Investigator, [REDACTED], will provide Ophthalmological services in relation to the Sub Study. Such services and fees in respect thereof are set out within the attached Appendix no. 1 hereof, which shall, by virtue of this Amendment 2 be incorporated within Appendix no. 5 - Payment Schedule of the Agreement as Part II. Of the original Appendix no. 5 of the Agreement.
2. PPD prohlašuje, že provedení sub-studie bylo schváleno Státním Ústavem pro Kontrolu Léčiv a příslušnými etickými komisemi (kopie souhlasů tvoří přílohu č. 2 tohoto Dodatku č. 2). Kopie informovaného souhlasu tvoří přílohu č. 3 tohoto dodatku
2. PPD declares that the conduct of the Sub-Study has been approved by the State Institute for Drug Control and relevant Ethics Committees (copy of the approvals form Appendix no. 2 hereof). Copy of an informed Consent Form for the Sub-Study forms Appendix no. 3 hereof.
3. Dodatek 2 se podpisem smluvních stran stane součástí Smlouvy a veškeré odkazy na Smlouvu budou znamenat odkaz na Smlouvu včetně Dodatku 2.
3. Upon execution, this Amendment 2 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.
4. Všechna ostatní ustanovení a podmínky Smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními Smlouvy a tohoto Dodatku 2 budou rozhodující a řídící ustanovení tohoto
4. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 2, the terms of this Amendment

Dodatku 2.

2 shall govern and control.

5. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto Dodatku 2 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve Smlouvě.

5. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

NA DŮKAZ SOUHLASU se zněním Dodatku 2 připojují smluvní strany své podpisy níže.

IN WITNESS OF THEIR CONSENT to this Amendment 2, the Parties have signed below.

PPD: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Zdravotnické zařízení/ Medical Facility: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Prohlášení zkoušející / Investigator's Declaration

Já tímto souhlasím a potvrzuji/I hereby agree and confirm

Zkoušející / Investigator: [REDACTED]

Datum/Date: _____

Seznam příloh k tomuto Dodatku 2:

Příloha č. 1: Rozpis plateb sub-studie

Příloha č. 2: kopie informovaného souhlasu sub-studie

Příloha č. 3: kopie povolení SÚKLu a etických komisí

Příloha č. 4: Protokol sub-studie

List of appendices to this Amendment 2:

Appendix no. 1: Payment Schedule for Sub Study

Appendix no. 2: copy of an Informed Consent Form for the Sub-Study

Appendix no. 3: copies of approvals from State Institute for Drug Control and Ethics Committees

Appendix no. 4: Sub-Study Protocol

Příloha č. 1 Rozpis Plateb sub-studie / Appendix 1 Payment Schedule for Sub Study

Část. II. / Part II.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

TABULKA PLATEB / TABLE OF PAYMENTS

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Celková platba za jeden subjekt hodnocení / Total per subject amount	17.000,-

DALŠÍ PLATBY / ADDITIONAL PAYMENTS

Další úkony / Additional Procedures	Platby v Kč / Payments in CZK
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

DODATEK 3 k Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení	AMENDMENT 3 TO Agreement on Clinical Study
Tento dodatek 3 k smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení („dodatek 3“) mezi:	This Amendment 3 to Agreement on Clinical Study (“Amendment 3”)
<p>PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., zastoupena MUDr. Darinou Hrdličkovou – jednatelkou společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.</p> <p>IČ: 63671077 DIČ: CZ63671077 (“PPD”)</p> <p>a</p>	<p>PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.</p> <p>Company ID no.: 63671077 Tax ID no.: CZ63671077 (“PPD”)</p> <p>and</p>
<p>Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, zastoupena Mgr. Danou Juráskovou Ph.D., MBA, ředitelkou</p> <p>IČ: 00064165 DIČ: CZ00064165 („poskytovatel“)</p>	<p>Vseobecna fakultni nemocnice v Praze, registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by Mgr. Dana Juraskova, PhD., MBA, Executive.</p> <p>Company ID no.: 00064165 Tax ID no: CZ00064165 (“Medical Facility”)</p> <p>and</p>
je doplňkem Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení mezi PPD a poskytovatelem, která byla plně podepsaná dne [REDACTED] („smlouva“).	shall be an amendment to that certain Agreement on Clinical Study between PPD and Medical Facility dated [REDACTED] (“Agreement”).
SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE	WITNESSETH
VZHLEDEM K TOMU, že PPD a poskytovatel uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel poskytuje PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. WA25046 (“klinické hodnocení”); a	WHEREAS, PPD, Medical Facility have entered into the Agreement pursuant to which Institution provides certain clinical trial services to PPD related to Sponsor’s study with protocol number WA25046 (“Study”); and
VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí	WHEREAS, the parties desire to amend the

upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto Dodatku 3,	terms of the Agreement as set forth herein.																				
DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah Dodatku 3 a s úmyslem být jím právně vázány takto:	NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:																				
1. Na základě posledního dodatku protokolu (verze WA25046/E datovaného 6. února 2015) rozpočet klinického hodnocení bude změněn následovně:	1. Due to the latest protocol amendment (version WA25046/E dated 06-Feb-2015), the study budget will be modified as follows:																				
Rozpočet v příloze 1 smlouvy bude doplněn níže uvedeným rozpočtem	The Budget in Appendix 1, to the agreement will be added with the Budget below:																				
<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> [REDACTED] </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center; height: 40px;"> [REDACTED] </td> <td style="width: 40%; text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center; height: 40px;"> [REDACTED] </td> <td style="width: 40%; text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; height: 20px;"> [REDACTED] </td> <td style="text-align: center;"> [REDACTED] </td> </tr> </table>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				
2. Do rozpočtu sub-studie, který byl do smlouvy doplněn dodatkem č. 2, bude smlouva doplněna následujícím ustanovením:	2. Following clause shall be added to sub-study budget that was added to Agreement by Amendment no.2:																				
[REDACTED]	[REDACTED]																				

<p>3. Administrativní poplatek spojený s vyjednáváním dodatku 3 ve výši [REDACTED] bude proplacen společností PPD po podpisu tohoto dodatku 3, na základě faktury vystavené poskytovatelem.</p>	<p>3. Administrative fee of [REDACTED] for negotiation of amendment shall be paid by PPD after the execution of this Amendment 3 and based on the invoice issued by the Provider.</p>
<p>4. Článek III (3) doba a trvání smlouvy se upravuje následovně:</p>	<p>4. Article III (3) of the Agreement commencement and duration will be corrected so that:</p>
<p>Ukončení celého klinického hodnocení je naplánováno na [REDACTED].</p>	<p>The entire Trial is scheduled to be completed by [REDACTED].</p>
<p>5. Dodatek 3 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně Dodatku 3.</p>	<p>5. Upon execution, this Amendment 3 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p>
<p>4. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy a tohoto Dodatku 3 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto Dodatku 3</p>	<p>6. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 3 the terms of this Amendment 3 shall govern and control.</p>
<p>5. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v Dodatku 3, bude mít stejný význam, jako je uvedeno ve smlouvě.</p>	<p>7. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.</p>
<p>NA DUKAZ SOUHLASU se zněním Dodatku 3 připojují smluvní strany své podpisy.</p>	<p>IN WITNESS OF THEIR CONSENT to this Amendment 3, the Parties have signed below.</p>
<p>PPD Czech Republic, s.r.o.</p> <p>Podpis / By: _____</p> <p>Jméno / Name: _____</p> <p>Funkce / Title: _____</p> <p>Datum / Date: _____</p>	

POSKYTOVATEL / MEDICAL FACILITY

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

Prohlášení zkušejícího / Investigator Declaration

Já tímto potvrzuji a souhlasím s dodatkm č. 3 / I hereby acknowledge and agree with Amendment no. 3

Podpis / By: _____

Jméno / Name XXXXXXXXXX

Datum / Date: _____

**DODATEK 4 k Smlouvě o zabezpečení
klinického hodnocení**

**AMENDMENT 4 TO
Agreement on Clinical Study**

Tento dodatek 4 k smlouvě („dodatek 4“)

This Amendment 4 to Statement of Agreement
 (“Amendment 4”)

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

IČ: 63671077
DIČ: CZ63671077
 (“PPD”)

Company ID no.: 63671077
Tax ID no.: CZ63671077
 (“PPD”)

a

and

Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, zastoupena Mgr. Danou Juráskovou Ph.D., MBA, ředitelkou

Vseobecna fakultni nemocnice v Praze, registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by Mgr. Dana Juraskova, PhD., MBA, Executive.

IČ: 00064165
DIČ: CZ00064165
 („poskytovatel“)

Company ID no.: 00064165
Tax ID no: CZ00064165
 (“Medical Facility”)

je doplňkem smlouvy mezi PPD a poskytovatelem, která byla plně podepsaná dne [redacted] („smlouva“).

shall be an amendment to that certain Statement of Agreement between PPD and Institution dated [redacted] (“Agreement”).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

WITNESSETH

VZHLEDEM K TOMU, že PPD a poskytovatel uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel a zkoušející poskytují PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. WA25046 (“klinické hodnocení”); a

WHEREAS, PPD, Institution and have entered into the Agreement pursuant to which Institution and Investigator provide certain clinical trial services to PPD related to Sponsor’s study with protocol number WA25046 (“Study”); and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

stanoveno v tomto dodatku,

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Na základě posledního dodatku protokolu ([REDACTED]) rozpočet klinického hodnocení bude změněn následovně:

Stávající rozpočet v příloze 5 doplněný dodatkem č. 3 smlouvy bude vymazán a v celku nahrazen novým rozpočtem:

1. Due to the latest protocol amendment ([REDACTED]), the study budget will be modified as follows:

The existing Budget in Appendix 5 table added to existing budget with amendment no. 3 shall be deleted and replaced with new budget table below:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

- | | |
|---|--|
| 2. Administrativní poplatek spojený s vyjednáváním dodatku 4 ve výši [REDACTED] bude proplacen společností PPD po podpisu tohoto dodatku 4, na základě faktury vystavené poskytovatelem. | 2. Administrative fee of [REDACTED] for negotiation of amendment shall be paid by PPD after the execution of this Amendment 4 and based on the invoice issued by the Provider. |
| 3. Dodatek 4 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně dodatku 4. | 3. Upon execution, this Amendment 4 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein. |
| 4. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy a tohoto dodatku 4 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto dodatku 4 | 4. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 4 the terms of this Amendment 4 shall govern and control. |
| 5. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto dodatku 4 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve smlouvě. | 5. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement. |

NA DUKAZ UVEDENÉHO smluvní strany opatřující Dodatek 4 svým podpisem, přičemž platnost a účinnost Dodatku 4 nastává dnem podpisu smluvních stran.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties attached their signatures to this Amendment 4, the Amendment 4 is valid and effective the date of the signature of Parties.

PPD Czech Republic, s.r.o.

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

INSTITUTION

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

Prohlášení zkušejícího / Investigator Declaration

Já tímto potvrzuji a souhlasím s dodatkm č. 4 / I hereby acknowledge and agree with Amendment no. 4

Podpis / By: _____

Jméno / Name: XXXXXXXXXX

Datum / Date: _____

**DODATEK 5 k Smlouvě o zabezpečení
klinického hodnocení**

Tento dodatek 5 k smlouvě („dodatek 5“)

PPD Czech Republic, s.r.o., se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika, dceřiná společnost PPD International Holdings GmbH., jednající prostřednictvím MUDr. Dariny Hrdličkové – jednatelky společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941.

IČ: 63671077
DIČ: CZ63671077
(“PPD”)

a

Všeobecnou fakultní nemocnici v Praze, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, zastoupena [REDACTED]

IČ: 00064165
DIČ: CZ00064165
(„poskytovatel“)

je dodatkem smlouvy mezi PPD a poskytovatelem, která byla plně podepsaná dne [REDACTED]

(„smlouva“).

SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE

VZHLEDEM K TOMU, že PPD a poskytovatel uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel poskytuje PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. WA25046 (“klinické hodnocení”); a

**AMENDMENT 5 TO
Agreement on Clinical Study**

This Amendment 5 to Statement of Agreement (“Amendment 5”)

PPD Czech Republic, s.r.o., registered address at Budejovicka alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941.

Company ID no.: 63671077
Tax ID no.: CZ63671077
(“PPD”)

and

Vseobecná fakultní nemocnice v Praze, registered address at U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic, represented by [REDACTED]

Company ID no.: 00064165
Tax ID no.: CZ00064165
(“Medical Facility”)

shall be an amendment to that certain Statement of Agreement between PPD and Medical Facility dated [REDACTED]

(“Agreement”).

WITNESSETH

WHEREAS, PPD and Medical Facility have entered into the Agreement pursuant to which Medical Facility provide certain clinical trial services to PPD related to Sponsor’s study with protocol number WA25046 (“Study”); and

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto dodatku,

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku a s úmyslem být jím právně vázány takto:

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

Stávající rozpočet v příloze 5 doplněný dodatkem č. 4 smlouvy bude vymazán a v celku nahrazen novým rozpočtem:

The existing Budget in Appendix 5 table added to existing budget with amendment no. 4 shall be deleted and replaced with new budget table below:

Visit name / Název procedury	Costs per visit / Suma za návštěvu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
TOTAL	CZK 45,419.00

INVOICED ITEMS:	Unit Cost (including OH)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*Effective as of 10 December 2015 / S účinností od 10 prosince 2015

1. Ke dni účinnosti tohoto dodatku bude ustanovení III (3) smlouvy vymazáno a nahrazeno ustanovením níže:
2. As of Effective Date this Amendment, Clause III (3) of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with Clause below:

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 bude zahájeno v průběhu [REDACTED] a ukončeno do [REDACTED]. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je od [REDACTED] do [REDACTED].

"The Clinical Trial will not be started in the Trial Centre before this Agreement becomes valid and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Trial subjects for the Clinical Trial will begin during [REDACTED] and will be completed by June 2012. The entire Clinical Trial is planned to be conducted from [REDACTED] to [REDACTED]."

2. Administrativní poplatek spojený s vyjednáváním dodatku 5 ve výši [REDACTED] bude proplacen společností PPD po podpisu tohoto dodatku 5, na základě faktury vystavené poskytovatelem.
2. Administrative fee of [REDACTED] for negotiation of amendment shall be paid by PPD after the execution of this Amendment 5 and based on the invoice issued by the Medical Facility.
3. Dodatek 4 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně dodatku 5.
3. Upon execution, this Amendment 5 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.
4. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy a tohoto dodatku 5 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto dodatku 5.
4. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 5 the terms of this Amendment 5 shall govern and control.
5. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto dodatku 5 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve smlouvě.
5. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

NA DUKAZ UVEDENÉHO smluvní strany opatřující Dodatek 5 svým podpisem, přičemž platnost Dodatku 5 nastává dnem podpisu smluvních stran a účinnost uveřejněním v registru smluv.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties attached their signatures to this Amendment 5, the Amendment 5 is valid the date of the signature of Parties and effective on the date of its publication in Contract register.

PPD Czech Republic, s.r.o.

Podpis / By: _____

Jméno / Name: _____

Funkce / Title: _____

Datum / Date: _____

MEDICAL FACILITY

Podpis / By: _____

Jméno / Name: [REDACTED]

Funkce / Title: [REDACTED]

Datum / Date: _____

Prohlášení zkušejícího / Investigator Declaration

Já tímto potvrzuji a souhlasím s dodatkm č. 5 / I hereby acknowledge and agree with Amendment no. 5

Podpis / By: _____

Jméno / Name: [REDACTED]

Datum / Date: _____