

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Made between [REDACTED], Czech Republic (the "Principal Investigator"), **Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně**, having a place of business at Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Czech Republic, Identification number: 00159816, Tax identification number: CZ00159816, represented by MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC, Director (the "Institution"), and **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, located at Praha 7, Jankovcova 1569/2c, Zip code (PSČ): 170 00, Czech Republic, IČ (company ID number): 27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574, represented by MUDr. Andrea Klč, Proxy ("PRA") representing the interests of **Millennium Pharmaceuticals, Inc.** having a place of business at 40 Landsdowne Street Cambridge, MA USA 02139 (the "Sponsor").

uzavřená mezi [REDACTED], Česká republika („Hlavní zkoušející“), **Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně**, se sídlem na adrese Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Česká republika, IČ: 00159816, DIČ: CZ00159816, zastoupená MUDr. Martinem Pavlíkem, Ph.D., DESA, EDIC, ředitelem („Zdravotnické zařízení“), a **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, se sídlem Praha 7, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00, Česká republika, IČ: 27636852, společností s ručeným omezeným řádně zapsanou v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574, zastoupená MUDr. Andreou Klč, prokuristkou („PRA“) zastupující zájmy společnosti **Millennium Pharmaceuticals, Inc.** se sídlem na adrese 40 Landsdowne Street Cambridge, MA USA 02139 („Zadavatel“).

PROTOCOL NUMBER: [REDACTED]

ČÍSLO PROTOKOLU: [REDACTED]

PROTOCOL TITLE: [REDACTED]

NÁZEV PROTOKOLU: [REDACTED]

PROTOCOL DATE: 22 May2015

DATUM PROTOKOLU: 22. května 2015

SPONSOR: Millennium Pharmaceuticals, Inc.

ZADAVATEL: Millennium Pharmaceuticals, Inc.

PRINCIPAL INVESTIGATOR:

HLAVNÍ ZKOUŠEJÍCÍ:

[REDACTED]
an employee of Institution.

[REDACTED]
zaměstnanec Zdravotnického zařízení.

KEY ENROLLMENT DATE:

(date by which site is to enroll at least one (1) subject)

KLÍČOVÉ DATUM ZAŘAZENÍ:

(datum, k němuž je Místo výkonu klinického hodnocení povinno zařadit alespoň jeden (1) subjekt hodnocení)

100 Calendar Days after Site Initiation Visit

100 kalendářních dnů po vstupní návštěvě Místa výkonu klinického hodnocení

WHEREAS, the Principal Investigator, who is an employee of Institution, and Institution, for itself and on behalf of its employees, including Principal Investigator, (hereafter, jointly, the "Site") are willing to conduct a clinical trial (the "Study"), in accordance with the above-referenced protocol and any subsequent amendments thereto (the "Protocol") and PRA

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Hlavní zkoušející, který je zaměstnancem Zdravotnického zařízení, a Zdravotnické zařízení svým jménem a jménem svých zaměstnanců, včetně Hlavního zkoušejícího, (dále společně jen „Místo výkonu klinického hodnocení“) hodlají provést klinické hodnocení („Studie“) v souladu se shora uvedeným protokolem a jeho případnými dodatky

requests the Site to undertake such Study;

(dále jen „Protokol“), a vzhledem k tomu, že společnost PRA požádala Místo výkonu klinického hodnocení o provedení této Studie;

NOW THEREFORE, the following is agreed:

PROTO se nyní sjednává následující:

1. PRA hereby appoints the Site to conduct the Study, and the Institution and Principal Investigator agree to ensure that the themselves and their employees and agents staff will conduct the Study in accordance with the Protocol, the terms of this agreement, including the Terms and Conditions attached as Attachment A, the Payment Schedule and Budget attached as Attachment B, and any other attachments hereto, which all are incorporated by reference herein (the “Agreement”), good clinical practices, and all applicable laws and regulations applicable in the Czech Republic. The Site hereby confirms that it has enough time and resources to perform the Study according to the highest quality standards. The Site understands and agrees that if Site has not enrolled at least one (1) subject by the Key Enrollment Date then PRA may terminate this Agreement in accordance with Section 5 of Attachment A.

1. PRA tímto ustanovuje Místo výkonu klinického hodnocení k provedení Studie a Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují zajistit, že oni sami a jeho zaměstnanci a zástupci provedou Studii v souladu s Protokolem, podmínkami této Smlouvy (včetně Podmínek zde tvořících Přílohu A), Platebního rozvrhu a Rozpočtu zde tvořících Přílohu B a dále včetně případných dalších příloh, které jsou zde všechny začleněny formou odkazu („Smlouva“), správnou klinickou praxí a veškerými platnými zákonnými a podzákonnými předpisy platnými v České republice. Místo výkonu klinického hodnocení tímto potvrzuje, že má dostatečné časové možnosti a zdroje k provedení Studie při dodržení nejvyšších kvalitativních standardů. Místo výkonu klinického hodnocení bere na vědomí a souhlasí s tím, že pokud do Klíčového data zařazení nezařadí nejméně jeden (1) subjekt hodnocení, pak společnost PRA bude oprávněna tuto Smlouvu vypovědět v souladu s čl. 5 Přílohy A.

The Study will be conducted on the basis of the approval issued by the State Institute for Drug Control, approval of the Ethics Committee for Multicentric Trials and the approval of the Ethics Committee of the Institution.

Studie bude provedena v souladu s povolením vydaným Státním ústavem pro kontrolu léčiv, se souhlasem Etické komise pro multicentrická klinická hodnocení a se souhlasem etické komise Zdravotnického zařízení.

Sponsor and PRA hereby undertake not to conclude any other contract in connection with this Study with any employee of the Institution

Zadavatel a PRA se tímto zavazují, že v souvislosti s touto studií neuzavřou žádnou jinou smlouvu s žádným zaměstnancem Zdravotnického zařízení.

2. Payments shall be made in accordance with the provisions set forth in Attachment B, with the last payment being made after the Site completes all its obligations hereunder, and PRA has received all completed case report forms (“CRFs”) and, if PRA requests, all other Confidential Information as defined in Attachment A, Section 2 (Confidential and Proprietary Information). The Site, by itself or on behalf of its employees, including Principal Investigator, will act as an

2. Veškeré platby budou prováděny v souladu s podmínkami stanovenými v Příloze B, přičemž poslední platba bude provedena poté, co Místo výkonu klinického hodnocení splní veškeré své povinnosti, a poté, co PRA obdrží veškeré vyplněné formuláře pro záznam údajů o subjektech hodnocení - Case Report Forms (dále jen „formuláře CRF“), a v případě, že PRA o to požádá, veškeré ostatní Důvěrné údaje ve smyslu jejich definice uvedené v Článku 2, Přílohy A

independent contractor, and shall not be considered the employee or agent of PRA or Sponsor. Neither PRA nor Sponsor shall be responsible for any employee benefits, pensions, workers' compensation, withholding, or employment-related taxes as to the Site or any of its employees. The parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the following payee (the "Payee"):

(Důvěrné a zákonem chráněné údaje). Místo výkonu klinického hodnocení samo za sebe a jménem svých zaměstnanců, včetně Hlavního zkoušejícího, bude jednat jako nezávislý dodavatel smluvního plnění a nebude považováno za zaměstnance či zástupce PRA ani Zadavatele. PRA ani Zadavatel nebudou nést odpovědnost za zaměstnanecké požitky, nároky z penzijního připojištění, náhrady, daně vybírané srážkou nebo jiné daně ze závislé činnosti ohledně Místa výkonu klinického hodnocení nebo kteréhokoli z jeho zaměstnanců.. Smluvní strany sjednávají, že níže uvedený příjemce platby je řádným příjemcem platby z titulu této Smlouvy, a že platby na základě této Smlouvy budou prováděny výhradně níže uvedenému příjemci platby („Příjemce platby“):

Payee:

Payee Name	Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Payee Address	Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Czech Republic
Payee Email	[REDACTED]
Bank Name	[REDACTED]
IBAN	[REDACTED]
Bank Account Number	[REDACTED]
SWIFT Code	[REDACTED]
VAT/Tax ID Number	CZ00159816
Reference Code	Invoice number

Příjemce platby:

Název Příjemce plateb	Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Adresa Příjemce plateb	Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Česká republika
E-mail Příjemce plateb	[REDACTED]
Název banky	[REDACTED]
IBAN	[REDACTED]
Číslo bankovního účtu	[REDACTED]
SWIFT kód	[REDACTED]
DPH/Daňové identifikační číslo	CZ00159816
Variabilní symbol	Číslo faktury

In case of changes in the Payee's bank details, Institution is obliged to inform PRA in writing. Parties agree that in case of changes in bank details which do not involve a change of payee or change of country location of bank account, no further amendments are required.

Dojde-li k jakýmkoli změnám ohledně bankovního spojení Příjemce platby, je Zdravotnické zařízení o tom povinno písemně informovat PRA. Smluvní strany sjednávají, že pokud se bude jednat pouze o změnu bankovních údajů a nikoli o změnu v osobě příjemce plateb nebo o změnu

Institution will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

All bank charges including bank charges from intermediate banks are covered by the Payer.

The parties acknowledge that the designated Payee is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement. If the Principal Investigator is not the Payee, then the Payee's obligation to reimburse the Principal Investigator will be determined by an internal regulation of the Institution. Principal Investigator acknowledges that if Principal Investigator is not the Payee, PRA will not pay Principal Investigator even if the Payee fails to reimburse Principal Investigator

3. This Agreement will become effective on the date of publishing in accordance with the Act no. 340/2015 Coll. On the Register of Contracts and shall continue until completion or until terminated in accordance with the provision in Attachment A. In the event of a conflict between the Protocol and this Agreement, the terms of the Agreement will govern.
4. Both prior to and during the course of the Study, the Principal Investigator and other employees of Institution may be called upon to provide personal data. This data falls within the scope of the law and regulations relating to the protection of personal data applicable in the Czech Republic. For the Principal Investigator, this personal data may include names, contact information, work experience and professional qualifications, publications, resumes, and educational background. The Institution hereby consents to the use and processing of its personal data, and agrees to inform the Principal Investigator, staff and personnel of the

státu, v němž je bankovní účet veden, nebude zapotřebí uzavírat žádný další dodatek.

Zdravotnické zařízení bude mít třicet (30) dnů od obdržení závěrečné platby na to, aby případně napadlo jakékoli platební nesrovnalosti vzniklé během realizace Studie.

Veškeré bankovní poplatky včetně poplatku zprostředkujících bank hradí plátce.

Smluvní strany jsou srozuměny s tím, že stanovený Příjemce platby je oprávněn přijímat veškeré platby za služby vykonané na základě této Smlouvy. Pokud Hlavní zkoušející není zároveň Příjemcem platby, pak povinnost Příjemce platby provádět úhrady Hlavnímu zkoušejícímu bude upravena vnitřním předpisem Zdravotnického zařízení. Hlavní zkoušející bere na vědomí, že pokud Hlavní zkoušející není zároveň Příjemcem platby, PRA nebude provádět Hlavnímu zkoušejícímu žádné úhrady, dokonce i když Příjemce platby neprovede úhradu Hlavnímu zkoušejícímu.

3. Tato Smlouva nabude účinnosti ke dni zveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, a setrvává v účinnosti až do okamžiku jejího splnění či ukončení její platnosti v souladu s podmínkami stanovenými v Příloze A. V případě vzniku rozporu mezi ustanoveními Protokolu a zněním této Smlouvy jsou rozhodující podmínky a ustanovení této Smlouvy.
4. Před zahájením Studie a v jejím průběhu mohou být Hlavní zkoušející a ostatní zaměstnanci Zdravotnického zařízení požádáni o poskytnutí osobních údajů. Tyto údaje spadají pod režim zákonných a podzákonných předpisů České republiky na ochranu osobních údajů. V případě Hlavního zkoušejícího mohou tyto osobní údaje obsahovat jména, kontaktní údaje, pracovní zkušenosti a odbornou kvalifikaci, publikační činnost, životopisy a vzdělávací činnost. Zdravotnické zařízení tímto souhlasí s použitím a zpracováváním svých osobních údajů a zavazuje se informovat Hlavního zkoušejícího a personál o možném využití,

possible use, transfer and storage of such personal data and obtain any additional necessary consents for the use and processing and storage of the personal data of its investigators, staff and personnel for the following purposes: (i) the conduct of clinical trials, (ii) verification by governmental or regulatory agencies, the Sponsor, PRA, their agents and affiliates, (iii) compliance with legal and regulatory requirements applicable in the Czech Republic, (iv) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; and (v) storage in databases to facilitate the selection) of Investigators for future clinical trials. Names of members of Investigational site staff may be processed in PRA' study contacts database for study-related purposes only. The Principal Investigator further consents, and agrees to obtain any additional necessary consents from the other employees of Institution , to the transfer of such data, to countries other than the Institution's own country, even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in the Institution's own country. The Sponsor shall be the data controller for such personal data except that, if PRA deals with any personal data under this Agreement in the manner of a data controller, PRA shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings. PRA and Sponsor may process "personal data", as defined in the Data Protection Directive 95/46/EC and in the Act No. 101/2000 Coll., on the Protection of Personal Data and on Amendment to Some Acts, as amended (collectively "Data Protection Legislation"), of the Principal Investigator and employees of Institution for study-related purposes and all such processing will be carried out in accordance with the Data Protection Legislation.

5. Institution and Principal Investigator agree that their judgment with respect to the advice and care of each subject will not be affected by the compensation they receive from this Agreement, that such compensation does not exceed the fair market value of the services they are providing, and that no payments are being provided to them for the

přenosu a uchování těchto osobních údajů a opatřit si dodatečné nezbytné souhlasy s využitím a zpracováním a rovněž uchováním osobních údajů jeho zkoušejících a personálu pro následující účely: (i) provádění klinických studií, (ii) přezkoumání státními kontrolními orgány, Zadavatelem, společností PRA, jejich zástupci a propojenými osobami, (iii) zajištění souladu s právními předpisy České republiky a požadavky regulačních orgánů, (iv) uveřejnění na www.clinicaltrials.gov a webových stránkách a v databázích sloužících k podobnému účelu; a (v) uložení do databází z důvodu usnadnění výběru zkoušejících pro budoucí klinická hodnocení. Jména členů týmu Místa výkonu klinického hodnocení mohou být zpracovány v databázi kontaktů PRA, a to výhradně pro účely klinického hodnocení. Hlavní zkoušející dále souhlasí (a zavazuje se získat dodatečné potřebné souhlasy od ostatních zaměstnanců Zdravotnického zařízení) s přenosem těchto údajů do jakékoli jiné země, než v které se nachází Zdravotnické zařízení, dokonce i když ochrana údajů v těchto zemích neexistuje nebo nedosahuje stejné úrovně jako v zemi, v níž se nachází Zdravotnické zařízení. Zadavatel bude správcem takových osobních údajů a společnost PRA bude jejich zpracovatelem, vyjma případů, kdy PRA s jakýmikoli osobními údaji bude nakládat dle této Smlouvy jako správce, v takovém případě bude v rozsahu takového nakládání správcem PRA. PRA a Zadavatel mohou zpracovávat „osobní údaje“, jak jsou tyto definovány ve Směrnici ochrany údajů 95/46/ES a v zákonu č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů (společně „legislativa na ochranu osobních údajů“), Hlavního zkoušejícího a zaměstnanců Zdravotnického zařízení pro účely klinického hodnocení a veškeré takové zpracovávání bude probíhat v souladu s legislativou na ochranu osobních údajů.

5. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že jejich úsudek, pokud jde o poradenství a péči o každý subjekt hodnocení, nebude ovlivněn úhradou, kterou obdrží na základě této Smlouvy, a dále osvědčují, že tato úhrada nepřesahuje reálnou tržní hodnotu služeb, které poskytují, a že žádné platby nejsou

purpose of inducing them to purchase or prescribe any drugs, devices or products. If the Sponsor or PRA provides any free products or items for use in the Study, Institution and Principal Investigator agree that they will not bill any subject, insurer or governmental agency, or any other third party, for such free products or items. Institution and Principal Investigator agree that they will not bill any subject, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the Study for which they have received compensation from PRA or Sponsor, or which are not part of the ordinary care they would normally provide for the subject. Institution and Principal Investigator agree that Sponsor or PRA or their respective agents or sub-contractors shall have the right during the term of this Agreement to contact Institution and/or Principal Investigator with queries relating to any financial aspects of the conduct of the Study, and Institution and Principal Investigator shall make all reasonable efforts to answer any such queries raised, including by provision of any documentation reasonably necessary to answer such query.

6. Institution and Principal Investigator represent and warrant that neither they nor any individual or entity acting on their behalf, nor any Payee under this Agreement, will, directly or indirectly, offer or pay, or authorize an offer or payment of, any money or anything of value to any Public Official (defined below) or public entity, with the knowledge or intent that the payment, promise or gift, in whole or in part, will be made in order to influence an official act or decision that will assist PRA, Sponsor or the Site in securing an improper advantage or in obtaining or retaining business or in directing business to any person or entity.

Institution and Principal Investigator

Clinical Trial Agreement with an Institution and an Investigator
Sponsor Name: Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Site Name: Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Principal Investigator Name: [REDACTED]
Protocol Number: [REDACTED]
Version: 03Oct2017

CONFIDENTIAL

poskytovány za účelem přimět je k nákupu nebo předepisování jakýchkoli léků, nástrojů nebo produktů. Pokud Zadavatel nebo společnost PRA poskytne nějaké produkty nebo předměty pro použití ve Studii zdarma, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že nebudou požadovat úhradu po žádném subjektu hodnocení, pojišťovně ani státním úřadu ani po žádné třetí osobě za tyto zdarma poskytnuté produkty nebo předměty. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že nebudou žádat úhradu po žádném subjektu hodnocení, pojišťovně ani státním úřadu za návštěvy, služby nebo výdaje vzniklé v průběhu Studie, za které obdrželi od PRA nebo Zadavatele úhradu, nebo které nejsou součástí běžné péče, kterou by za normálních okolností poskytli subjektu hodnocení. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející sjednávají, že Zadavatel nebo PRA nebo jejich zástupci nebo subdodavatelé jsou během doby platnosti této Smlouvy oprávněni obrátit se na Zdravotnické zařízení a/nebo Hlavního zkoušejícího s dotazy ohledně finančních aspektů realizace Studie, přičemž Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se přiměřeně vynasnaží všechny tyto dotazy zodpovědět, včetně předložení jakýchkoli dokladů přiměřeně nezbytných k zodpovězení daného dotazu.

6. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející tímto prohlašují a ujistují, že nikdo z nich, ani žádná fyzická ani právnická osoba jednající jejich jménem, ani žádný Příjemce platby z titulu této Smlouvy přímo či nepřímo nenabídnou ani nezaplátí, nesjednají úhradu ani nabídku takového plnění, úhradu ani poskytnutí jakékoli majetkové hodnoty zástupci veřejné moci (ve smyslu níže uvedené definice) či veřejnému subjektu, a to s vědomím či úmyslem, že taková úhrada, platba, slib či dar by zčásti nebo zcela měly ovlivnit jakýkoli úřední postup či rozhodnutí, které svojí povahou napomohou PRA, Zadavateli nebo Místu výkonu klinického hodnocení k získání neoprávněné výhody či k získání popř. udržení obchodní příležitosti či k zajištění poskytnutí takové obchodní příležitosti jakékoli jiné osobě či subjektu.

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející

represent and warrant that neither they, nor any payee under this Agreement, nor any person or entity acting on their behalf is a Public Official with the ability to influence an official act. Site will notify PRA in writing if Principal Investigator or any person or entity acting on Site's behalf becomes a Public Official with the ability to influence an official act during the term of this Agreement.

In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, PRA or Sponsor may terminate this Agreement if Site breaches any of the representations or warranties contained in this Section or if PRA or Sponsor learns that improper payments are being or have been made to Public Officials by Site or any individual or entity acting or its behalf.

For the purposes of this Agreement, "Public Official" means any officer or employee of a government, a public international organization or any department or agency thereof, or any person acting in an official capacity, including, for a public agency or enterprise; and any political party or party official, or any candidate for public office.

tímto prohlašují a ujišťují, že oni sami ani žádný příjemce platby z titulu této Smlouvy, či jakákoli osoba či subjekt jednající jejich jménem, není zástupcem veřejné moci disponující oprávněním ovlivnit jakékoli úřední jednání či postup či rozhodnutí. Místo výkonu klinického hodnocení se zavazuje písemně oznamovat PRA, pokud se Hlavní zkoušející či jakákoli osoba či subjekt jednající jménem Místa výkonu klinického hodnocení stane zástupcem veřejné moci disponující tak možnostmi ovlivnit jakékoli úřední jednání během doby platnosti této Smlouvy.

Vedle ostatních práv či právních prostředků nápravy upravených touto Smlouvou nebo zákonem jsou PRA nebo Zadavatel oprávněni ukončit platnost této Smlouvy v případě, že Místo výkonu klinického hodnocení poruší kterákoli ze svých prohlášení nebo ujištění poskytnutých v tomto článku, nebo v případě, že PRA nebo Zadavatel zjistí, že ze strany Místa výkonu klinického hodnocení či jakékoli osoby či subjektu jednajícího jeho jménem, jsou či byla poskytována neoprávněná plnění zástupcům veřejné moci.

Pro účely této Smlouvy, pojem „zástupce veřejné moci“ znamená jakéhokoli úředníka či zaměstnance státního úřadu, mezinárodní organizace veřejného typu či jakékoli sekce, oddělení, orgánu či pobočky těchto institucí, nebo jakoukoli osobu jednající z moci úřední, včetně osob jednajících ve prospěch jakékoli veřejné organizace či veřejného uskupení; a dále jakoukoli politickou stranu či zástupce politické strany, či jakéhokoli kandidáta či uchazeče o výkon funkce veřejné moci.

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. POTVRZENO A SCHVÁLENO Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.

By: MUDr. Andrea Klíč

Jméno: MUDr. Andrea Klíč

Signature: _____

Podpis: _____

Title: proxy

Funkce: prokuristka

4.10.2017

4.10.2017

Date: _____

Datum: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně:

POTVRZENO A SCHVÁLENO Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně:

By: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Jméno: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Signature: _____

Podpis: _____

Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): Director

Funkce (musí mít oprávnění podepisovat se za Zdravotnické zařízení): Ředitel

10.10.2017

10.10.2017

Date: _____

Datum: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE PRINCIPAL INVESTIGATOR

POTVRZENO A SCHVÁLENO HLAVNÍM ZKOUŠEJÍCÍM

Signature: _____

Podpis: _____

11.10.2017

11.10.2017

Date: _____

Datum: _____

Attachments:

Přílohy:

- 1) Attachment A - Terms and conditions
- 2) Attachment B - Budget and payment schedule

- 1) Příloha A - Podmínky
- 2) Příloha B – Rozpočet a rozvrh plateb

ATTACHMENT A TERMS AND CONDITIONS

1) Conduct of the Study. The parties to the attached agreement (the "Agreement") and agree that the clinical trial described therein (the "Study") will be performed in strict accordance with the applicable protocol, and any subsequent amendments thereto (the "Protocol"), laws, regulations and guidelines applicable in the Czech Republic, and good clinical practices ("GCPs") including without limitation applicable guidelines of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use and in particular Act No 378/2007 Coll., on pharmaceuticals and on amendments to some related acts ("Act on Pharmaceuticals") and Decree No 226/2008 Coll., on good clinical practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products, as amended and Act No. 372/2011 Coll., on Providing Medical Services, as amended. The Principal Investigator (the "Principal Investigator") shall review all case report forms ("CRFs") to ensure their accuracy and completeness, shall review and understand the information in the Principal Investigator's brochure or device labeling instructions as applicable.. Site agrees to ensure that all clinical data are accurate, complete, and legible. The Site shall promptly and fully produce all data, records and information relating to the Study to PRA and to Sponsor and their representatives during normal business hours, and shall assist them in promptly resolving any questions and in performing audits or reviews of original subject records, reports, or data sources. The Site shall keep PRA informed about the progress of the Study, shall inform PRA immediately of any deviations from the Protocol, and document and certify to such deviations and report adverse events in accordance with the provisions of the Protocol. The Site agrees to cooperate with the representatives of PRA and Sponsor who visit the Institution, and the Institution agrees to ensure that the employees, agents and representatives of the Institution do not harass, or otherwise create a hostile working environment for, such representatives. The Site shall retain, use and transfer blood, fluid and tissue samples ("Biological Samples") from Subjects, including any tangible materials derived from such Biological Samples) only in accordance with the Protocol and the applicable informed consent form and shall not collect or reserve additional

PŘÍLOHA A PODMÍNKY

1) Realizace Studie. Smluvní strany zde připojené smlouvy („Smlouva“) souhlasí s tím, že tam popsané klinické hodnocení („Studie“) bude realizováno v přísném souladu s příslušným protokolem a jeho případnými aktualizacemi („Protokol“), platnými zákonnými a podzákonnými předpisy České republiky, směrnicemi a správnou klinickou praxí („GCP“), zejména v souladu s platnými směrnicemi Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčivých přípravků pro humánní použití, a zejména v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů („zákon o léčivech“) a v souladu s vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, a v souladu se zákonem č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (o zdravotních službách) ve znění pozdějších předpisů. Hlavní zkoušející („Hlavní zkoušející“) je povinen zkontrolovat veškeré formuláře pro záznam údajů o subjektech hodnocení („CRF“) a je povinen zajistit jejich přesnost a úplnost, dále je povinen zkontrolovat informace a údaje (a náležitě jim porozumět) uvedené v pokynu nazvaném „Investigator's Brochure“ či v pokynech ve vztahu ke zdravotnickým prostředkům. Místo výkonu klinického hodnocení se zavazuje zajistit, aby veškerá klinická data byla přesná, úplná a čitelná. Místo výkonu klinického hodnocení bude neprodleně a v plném rozsahu předkládat PRA a Zadavateli a jejich zástupcům veškerá data, záznamy a informace vztahující se ke Studii, a to v rámci běžné pracovní doby, a dále jim bude poskytovat součinnost při urychleném řešení jakýchkoli dotazů a k provádění auditu či kontrol záznamů subjektů hodnocení, či souvisejících zpráv, protokolů či datových zdrojů. Místo výkonu klinického hodnocení bude PRA průběžně informovat o průběhu realizace Studie, bude PRA neprodleně informovat o případných odchylkách od Protokolu, a bude tyto odchylky dokládat a ověřovat a nahlašovat negativní události v souladu s ustanoveními Protokolu. Místo výkonu klinického hodnocení se zavazuje spolupracovat se zástupci PRA a Zadavatele při jejich návštěvě Zdravotnického zařízení a Zdravotnické zařízení se zavazuje zajistit, aby zaměstnanci a zástupci Zdravotnického zařízení nekladli překážky těmto zástupcům či jakkoli jinak

Biological Samples for use in research that is not described in the Protocol. The Site shall use the drug, device, product or compound being tested (the "Investigational Product" - [REDACTED]), and any comparator products ([REDACTED]s) provided in connection with the Study, solely for the purpose of properly completing the Study and shall maintain all Investigational Product and any comparator products in a locked, secured area at all times. The Investigational Product will be delivered to the Institution's pharmacy. The Institution will ensure that the Investigational Product is stored separately from other drugs and that the Investigational Product is prepared, checked, stored and administered in accordance with the Protocol, applicable legislation and good pharmacy practice as well as conditions set forth in LEK-12 instruction issued by the State Institute for Drug Control. The Investigator will take the Investigational Product from the Institution's pharmacy in accordance with the Protocol. Upon completion or termination of the Study, the Institution shall return all unused Investigational Product, comparator products, equipment, and materials and all Confidential Information (as defined below) to Sponsor/PRA or destroy the same according at Sponsor's expense to Sponsor/PRA instructions. In accordance with ICH GCP 4.8 (Informed Consent of Trial Subjects), Sponsor will promptly report to the Site, the Local Ethics Committees, and PRA, any finding that could affect the safety of participants or their willingness to continue participation in the Study, influence the conduct of the Study, or alter the Local Ethics Committees approval to continue the Study.

pro ně vytvářeli nehostinné či nepřátelské prostředí. Místo výkonu klinického hodnocení bude uchovávat, používat a převádět vzorky krve, tekutin a tkání („Biologické vzorky“) od Subjektů hodnocení, (včetně jakýchkoli materiálů odvozených z těchto Biologických vzorků) pouze v souladu s Protokolem a příslušným formulářem informovaného souhlasu, a nebude shromažďovat ani vyhrázovat další Biologické vzorky k využití při výzkumu, který není popsán v Protokolu. Místo výkonu klinického hodnocení bude používat léčivo, nástroj, produkt nebo složku, jež je předmětem hodnocení („hodnocený produkt“ - [REDACTED]) a jakékoli komparační produkty ([REDACTED]), jež budou poskytnuty v souvislosti se Studii, výhradně za účelem řádné realizace Studie, a bude uchovávat veškeré hodnocené produkty a komparační produkty vždy v uzamčeném a zabezpečeném místě. Hodnocené léčivo bude dodáno do nemocniční lékárny Zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že zajistí, aby hodnocené léčivo bylo uloženo v lékárně odděleně od ostatních léčiv a aby příprava / úprava, kontrola, uchování a vydávání hodnoceného léčivého přípravku probíhaly v souladu s Protokolem, Příslušnými právními předpisy a se správnou lékárenskou praxí a rovněž dle podmínek stanovených v pokynu LEK-12 vydaném Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Zkoušející se zavazuje, že bude hodnocené léčivo odebírat z lékárny Zdravotnického zařízení v souladu s Protokolem. Po dokončení nebo předčasném ukončení Studie Zdravotnické zařízení vrátí Zadavateli/PRA veškeré množství nespoteřovaného hodnoceného produktu, komparačních produktů, vybavení a materiálu, jakož i veškeré Důvěrné informace (viz definice níže) nebo je zničí na náklady Zadavatele dle pokynů Zadavatele/PRA. V souladu s ICH GCP 4.8 (písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení) bude Zadavatel neprodleně informovat Místo výkonu klinického hodnocení, místní etické komise a PRA o jakémkoli zjištění, které by mohlo ovlivnit bezpečnost účastníků Studie nebo jejich ochotu v účasti ve Studii pokračovat, ovlivnit provádění Studie či způsobit změnu poskytnutého souhlasu místní etické komise ohledně pokračování realizace Studie.

2) Confidential and Proprietary Information.

All information (including, but not limited to, documents, descriptions, data, CRFs, photographs, videos and instructions), and

2) Důvěrné a zákonem chráněné informace.

Veškeré informace a údaje (zejména dokumenty, popisy, data, CRF, fotografie, video-materiály a pokyny), a dále materiály (zejména hodnocené

materials (including, but not limited to, the Investigational Product and comparator products), provided to the Site by PRA, Sponsor, or their agents, (whether verbal, written or electronic), and all data, reports and information, relating to the Study or its progress (hereinafter, the "Confidential Information") shall be the property of Sponsor, except for medical records of Study Subjects which remain the property of the Institution. The Site shall keep the Confidential Information strictly confidential and shall disclose it only to its employees involved in conducting the Study on a need-to-know basis and shall ensure that is used only for the purposes of the Study. These confidentiality obligations shall continue until ten (10) years after completion of the Study, but shall not apply to Confidential Information to the extent that it: a) is or becomes publicly available through no fault of the Site; b) is disclosed to the Site by a third party not subject to any obligation of confidence; c) must be disclosed to ECs, or applicable regulatory authorities; d) must be included in any subject's informed consent form; e) is published in accordance with Article 3 herein; or, f) is required to be disclosed by applicable law provided that such disclosure is subject to all applicable governmental and judicial protection available for the type of material subject to the disclosure requirement, and reasonable advance notice of the disclosure is provided to PRA and Sponsor. The existing inventions and technologies of Sponsor, PRA, or the Site are their separate property and are not affected by this Agreement. Sponsor shall have exclusive ownership of any inventions or discoveries discovered, conceived, reduced to practice or otherwise made in whole or in part from Confidential Information or arising as a result of the Study, and Site will promptly disclose any such inventions to Sponsor as soon as possible. The Site will, at Sponsor's expense, execute any documents and give any testimony necessary for Sponsor to obtain patents in any country or to otherwise protect Sponsor's interests in such inventions or discoveries. The Site, PRA and Sponsor agree to comply with any applicable data privacy and data protection legislation of the Czech Republic.

produkty a komparační produkty) poskytnuté Místu výkonu klinického hodnocení ze strany PRA, Zadavatele či jejich zástupců (v podobě ústní, písemné či elektronické), jakož i veškeré ostatní údaje, data, zprávy, protokoly a informace vztahující se ke Studii nebo postupu její realizace (dále jen „důvěrné údaje“), patří Zadavateli, vyjma zdravotnické dokumentace subjektů hodnocení, která je a zůstává majetkem Zdravotnického zařízení Místo výkonu klinického hodnocení je povinno o důvěrných údajích zachovávat přísnou mlčenlivost a bude je zpřístupňovat výhradně těm zaměstnancům, kteří jsou bezprostředně zapojeni do provádění Studie, a to pouze v nezbytně nutném rozsahu. Tyto závazky mlčenlivosti zůstanou v platnosti po dobu deseti (10) let po dokončení Studie, nebudou se však vztahovat na důvěrné údaje v následujícím rozsahu: a) jsou-li či stanou-li se veřejně známé bez zavinění Místa výkonu klinického hodnocení; b) jsou Místu výkonu klinického hodnocení sděleny třetí osobou nepodléhající závazku mlčenlivosti; c) musí být oznámeny etické komisi či příslušnému regulačnímu úřadu; d) musí být zahrnuty v písemném informovaném souhlasu jakéhokoli subjektu hodnocení; e) jsou zveřejňovány v souladu s čl. 3 této Smlouvy; nebo, f) povinnost jejich zveřejnění plyne ze zákona, s tím, že na takové zveřejnění se vztahuje veškerá platná zákonná a podzákonná ochrana, která existuje pro daný typ materiálu, na něž se vztahuje požadavek zveřejnění, a dále za předpokladu nahlášení předmětného zveřejnění společnosti PRA a Zadavateli s přiměřeným předstihem. Existující vynálezy a technologie Zadavatele, PRA nebo Místa výkonu klinického hodnocení jsou předmětem jejich výlučného vlastnictví a touto Smlouvou nejsou nijak dotčeny. Zadavatel bude mít výlučné vlastnické právo k jakémukoli objevu či vynálezu, k jehož dosažení dojde částečně či plně v souvislosti s Důvěrnými údaji, nebo kterého je dosaženo jakožto výsledku Studie, a Místo výkonu klinického hodnocení tyto vynálezy oznámí Zadavateli, jakmile to bude možné. Místo výkonu klinického hodnocení na náklady Zadavatele vyhotoví veškeré dokumenty, případně poskytne nezbytná svědectví potřebná k tomu, aby Zadavatel mohl získat patentovou ochranu v jakékoli zemi, či k zajištění jiné ochrany zájmů Zadavatele ve vztahu k těmto objevům či vynálezům. Místo výkonu klinického hodnocení, PRA a Zadavatel se zavazují v souladu s veškerými závaznými právními předpisy České republiky v oblasti ochrany osobních údajů a ochrany dat.

3) Publication. At least sixty (60) days prior to submitting or presenting a manuscript or other materials relating to the Study to a publisher, reviewer, or other outside persons, the Site 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 Site shall remove any Confidential Information (other than Study results) prior to submitting or presenting the materials. The Site agrees that if the Study is part of a multi-center study, any publication by the Institution of the results of the Study conducted at the Site shall not be made before the first multi-center publication; provided, however, that if no multi-center publication is made within one year from database lock, then the Site may publish individually in accordance with this provision, but the Site will defer any publication for an additional sixty (60) days from the time that Sponsor notifies Site that it will file a patent application on any invention disclosed in the manuscript. No party hereto shall use any other party's name, or Sponsor's name, in connection with any advertising, publication or promotion without prior written permission, except that the Sponsor and PRA may use the Institution and Principal Investigator's name in Study publications and communications, including clinical trial web sites and Study newsletters, and as stated in Section 4 of the attached Agreement.

3) Publikování. Místo výkonu klinického hodnocení se zavazuje, že nejméně šedesát (60) dnů před předáním nebo předložením jakékoli odborné práce či jiných materiálů vztahujících se ke Studii do tisku, ke kontrole či revizi, či jejich poskytnutím jakýmkoli třetím osobám neúčastnícím se výkonu Studie, předá Zadavateli kopie veškerých takových odborných prací či jakýchkoli jiných materiálů, a poskytne mu šedesát (60) dnů na revize a kontrolu a pro přípravu připomínek k těmto písemnostem. Pokud o to Zadavatel požádá, Místo výkonu se zavazuje odstranit jakýkoli důvěrný údaj (kromě výsledků Studie) před publikací či prezentací těchto materiálů. Místo výkonu klinického hodnocení se dále zavazuje, že pokud Studie bude součástí multicentrického klinického hodnocení, Zdravotnické zařízení nezveřejní výsledky Studie prováděné v Místě výkonu klinického hodnocení před prvním multicentrickým zveřejněním; avšak s tím, že pokud k prvnímu multicentrickému zveřejnění nedojde do jednoho roku od uzavření databáze, pak Místo výkonu klinického hodnocení může výsledky publikovat v souladu s tímto ustanovením, nicméně Místo výkonu klinického hodnocení jakoukoli publikaci odloží o dalších šedesát (60) dnů od okamžiku, kdy Zadavatel oznámí Místu výkonu klinického hodnocení, že podává patentovou přihlášku ohledně jakéhokoli vynálezu uvedeného v předmětném odborném materiálu. Žádná smluvní strana bez předchozího písemného souhlasu nepoužije obchodní firmy či názvu žádné jiné smluvní strany ani názvu popř. obchodní firmy Zadavatele, a to ve spojení s jakoukoli inzertní, reklamní, publikační či propagační činností, s tím, že Zadavatel a PRA budou oprávněni užít názvu Zdravotnického zařízení a jména Hlavního zkoušejícího při publikační činnosti vztahující se ke Studii, jakož i při vedení související korespondence či komunikace, a to včetně webových stránek klinických hodnocení a v souvislosti s newslettery vztahujícími se ke Studii, a jak je dále uvedeno v čl. 4 příložené Smlouvy.

Publication in accordance with Act no. 340/2015 Coll. on Contract Register.

Institution, Sponsor and PRA hereby acknowledge that details of this Agreement are required to be published pursuant to Act no. 340/2015 Sb., on the official register: <https://smlouvy.gov.cz/> ("Agreements Register"). The Parties agree that no business secrets or

Uveřejnění podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv.

Zdravotnické zařízení, Zadavatel a PRA tímto berou na vědomí, že podrobné údaje o této Smlouvě musí být povinně uveřejněny podle zákona č. 340/2015 Sb. v oficiálním registru: <https://smlouvy.gov.cz/> (dále jen „Registr smluv“). Strany se dohodly, že v rámci tohoto uveřejnění

personal information shall be disclosed or made public as part of such publication. For the purposes of this Agreement, such business secrets include but are not limited to: payment information attached as Attachment B, the minimum enrollment goal, expected number of Study subjects enrolled and the expected duration of the Study. As a result, the Parties have agreed a version of this Agreement for publication, in which all business secrets and personal information have been redacted ("Agreed Form"). The Parties agree that the Institution shall effect the publication of the Agreed Form on the Agreements Register within 30 days of the Date of Final Signature of this Agreement. Should the Institution fail to publish the Agreed Form of this Agreement within the statutory period of 30 days from the Date Of Final Signature, the Sponsor or the PRA may publish the Agreed Form. If the signature date of this Agreement is on or after 1 July 2017, the Parties agree that this Agreement shall not come into effect until the Agreed Form has been published in accordance with this clause ("Effective Date"). In any event, PRA reserves the right not to provide Study Drug until this Agreement is published in accordance with this clause. In the event that there is a challenge to the validity of the Agreed Form, once it has been published, the Parties shall notify each other as soon as reasonably practicable upon becoming aware of such challenge and shall work together to agree a revised version of the Agreed Form for publication. In no event shall the Institution publish this Agreement in any form other than the Agreed Form, unless agreed in advance in writing with PRA and Sponsor.

4) Inspection and Debarment. When given reasonable notice, the Site agrees to allow authorized PRA, Sponsor or regulatory authority personnel direct access to the Site's records relating to the Study, including subject medical records, for monitoring, auditing, and inspection purposes. The Institution shall immediately notify PRA of, and provide PRA copies of, any inquiries, correspondence or communications to or from any governmental or regulatory authority relating to the Study, including, but not limited to, requests for inspection of the Institution's facilities, and the Institution shall permit PRA and Sponsor to attend any such inspections. Sponsor and/or PRA shall notify Site (Clinical studies department) on any dates of scheduled initiatory, close out and

nebudou prozrazena ani zveřejněna žádná obchodní tajemství ani osobní údaje. Pro účely této Smlouvy taková obchodní tajemství zahrnují mimo jiné: informace o platbách uvedené v Příloze B, minimální cílový počet zařazení, očekávaný počet subjektů zařazených do Studie a očekávanou dobu trvání Studie. Strany se proto dohodly na verzi této Smlouvy pro uveřejnění, z níž byla odstraněna všechna obchodní tajemství a osobní údaje (dále jen „Dohodnutá forma Smlouvy“). Strany souhlasí s tím, že Zdravotnické zařízení zařídí uveřejnění Dohodnuté formy Smlouvy v Registru smluv do 30 dnů od data posledního podpisu této Smlouvy. Pokud Zdravotnické zařízení neuveřejní Dohodnutou formu v zákonné lhůtě 30 (třiceti) dnů, od Data posledního podpisu této Smlouvy, může ji uveřejnit Zadavatel nebo PRA. Pokud k podepsání této Smlouvy dojde 1. července 2017 nebo po tomto datu, Strany souhlasí s tím, že tato Smlouva nenabude účinnosti, dokud nebude v souladu s tímto ustanovením uveřejněna Dohodnutá forma Smlouvy (dále jen „Datum účinnosti“). V každém případě si PRA vyhraduje právo neposkytnout Hodnocený přípravek, dokud nebude Smlouva uveřejněna v souladu s tímto ustanovením. V případě, že platnost Dohodnuté formy Smlouvy bude po jejím uveřejnění zpochybněna, Strany se vzájemně vyrozumí co nejdříve, jak jen to bude za rozumných předpokladů možné poté, co se o takovém zpochybnění dozví, a vyvinou společně úsilí k tomu, aby se dohodly na revidované Dohodnuté formě Smlouvy pro uveřejnění. Zdravotnické zařízení v žádném případě neuveřejní tuto Smlouvu v jiné než Dohodnuté formě Smlouvy bez předchozího písemného souhlasu PRA a Zadavatele.

4) Provádění kontrol a zákaz výkonu činnosti. Na základě oznámení obdrženého s přiměřeným předstihem se Místo výkonu klinického hodnocení zavazuje, že umožní oprávněným zástupcům PRA, Zadavatele či oprávněným zástupcům regulačních orgánů přímý přístup k záznamům Místa výkonu klinického hodnocení, jež se vztahují ke Studii, včetně lékařských záznamů subjektů hodnocení, a to pro účely výkonu kontrolní činnosti, auditu či monitoringu. Zdravotnické zařízení neprodleně vyrozumí PRA a v kopii této společnosti předá dotazy, korespondenci nebo sdělení ke Studii obdržené od státních nebo regulačních orgánů (nebo jim adresované), zejména oznámení o provedení kontroly prostor a vybavení Zdravotnického

monitoring visits via e.mail [REDACTED]. Sponsor and PRA agree, that if appropriate, such visits may (jointly with the Investigator) be also attended by other appointed Site's representative. Sponsor and/or PRA shall provide reasonable notice and forward such information on any planned visit at the Site to Investigator and Site at least 2 days prior to such scheduled visit.

The Site will permit the Sponsor to comment in advance, when practicable, on any correspondence to a governmental or regulatory authority. The Site will make reasonable efforts to separate, and not disclose, all confidential materials that are not required to be disclosed during such inspections. The Site shall promptly take steps to correct any deficiencies found by any such audit or inspection by PRA, Sponsor or a regulatory authority. The Principal Investigator and the Institution, shall be jointly responsible for maintaining essential Study documents for 15 years after completing the Study and in the manner specified by current good clinical practice ("GCP") guidelines, local laws, and Sponsor requirements and shall take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents. If the Principal Investigator ceases to work in the Institution, then responsibility for maintaining Study records shall be passed on to the Institution. If the Principal Investigator or sub-Investigator ceases to work in the Institution or otherwise changes addresses, or if he or she ceases to be an employee of Institution or is no longer able or willing to participate in the Study he or she shall immediately notify PRA and Sponsor of his or her new address. PRA reserves the right to approve any replacement Principal Investigator. The Institution represents and warrants that neither it, nor any of its employees, agents or other persons performing the Study under its direction, has been debarred, disqualified convicted of a criminal offense related to the provision of any healthcare items or services, or banned from conducting clinical trials or is under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country, and the Institution shall notify PRA immediately if any such investigation, disqualification, debarment, conviction or ban

zařízení, a Zdravotnické zařízení umožní PRA a Zadavateli se těchto kontrol účastnit.

Zadavatel i PRA jsou povinni informovat Místo provádění klinického hodnocení (Oddělení klinických studií) o datech plánovaných iniciačních, ukončovacích (close-out) a monitorovacích návštěv, a to prostřednictvím e-mailu na adresu [REDACTED]. Zadavatel i PRA souhlasí, že se těchto návštěv bude v případě potřeby účastnit kromě zkoušejícího i další pověřený pracovník. Tuto informaci jsou Zadavatel a/nebo PRA povinni poskytnout Místu klinického hodnocení alespoň 2 dny před plánovanou návštěvou.

Místo výkonu klinického hodnocení umožní Zadavateli, aby dopředu dle potřeby připomínkoval korespondenci jakémukoli státnímu nebo regulačnímu orgánu. Místo výkonu klinického hodnocení vynaloží přiměřené úsilí k oddělení a nepředložení těch materiálů důvěrné povahy, které během těchto kontrolních návštěv není třeba předkládat. Místo výkonu klinického hodnocení neprodleně přijme opatření k odstranění jakýchkoli nedostatků zjištěných takovým auditem nebo kontrolou provedenou společností PRA, Zadavatelem nebo regulačním orgánem. Hlavní zkoušející bude společně se Zdravotnickým zařízením společně odpovědný za uchovávání hlavních dokumentů ke Studii po dobu 15 let po dokončení Studie a způsobem stanoveným aktuálně platnými pravidly správné klinické praxe („GCP“), právními předpisy České republiky, jakož i požadavky Zadavatele, a přijme vhodná opatření k zabránění náhodnému či předčasnému zničení této dokumentace. Pokud Hlavní zkoušející ukončí své působení ve Zdravotnickém zařízení, odpovědnost za uchovávání dokumentace ke Studii přejde na Zdravotnické zařízení. Pokud Hlavní zkoušející či spoluzkoušející ukončí svou působnost ve Zdravotnickém zařízení či na jeho straně dojde ke změně adresy bydliště, nebo pokud přestane být zaměstnancem Zdravotnického zařízení nebo nadále nebude schopen či ochoten se účastnit Studie, je povinen o takové skutečnosti neprodleně vyrozumět PRA a Zadavatele a sdělit jim svou aktuální adresu. PRA si vyhrazuje právo schválit jakoukoli náhradu Hlavního zkoušejícího. Zdravotnické zařízení prohlašuje a ujišťuje, že ono samo (ani nikdo z jeho zaměstnanců, zástupců či jiných osob zapojených do Studií pod jeho vedením) nebylo zbaveno příslušného oprávnění, nebyl mu zakázán výkon činnosti, nebylo usvědčeno z trestného činu týkajícího se

occurs. The Site represents that all of its employees, agents or other persons who will be involved in performing the Study are appropriately trained (including any necessary training on the requirements of this Agreement) qualified and certified and are informed of their obligations under this Agreement and are bound by obligations to the Site to abide by the requirements of this Agreement.

5) Termination. PRA and/or Sponsor may terminate this Agreement effective immediately upon written notice. In case of premature termination of the Agreement, PRA and/or Sponsor will pay the Institution for services required by the Protocol provided before the date of termination and for reasonable, documented non-cancellable expenses incurred by the Institution or Principal Investigator in connection with the Study as required under the Protocol and contemplated in the Budget. The Institution may terminate upon written notice if circumstances beyond the Institution's reasonable control prevent the Site from completing the Study, or if the Institution reasonably determines that it is unsafe to continue the Study. The Institution is entitled to terminate this Agreement by prior written notice if, the Investigator is unable to continue the Study and a replacement acceptable to Sponsor and Institution is not identified. The Institution is also entitled to terminate the Agreement upon thirty (30) days prior written notice if in case of a material breach of the Agreement by PRA / Sponsor and such breach is not cured within thirty (30) days of receipt of written notice thereof. The notice period in such a case is thirty (30) days and starts running on the day following the receipt of the notice by Sponsor, PRA and Principal Investigator. Upon receipt of notice of termination, the Site shall immediately cease any subject recruitment, follow the specified termination procedures, ensure that any required subject follow-up procedures are completed, and make all reasonable efforts to minimize further costs, and PRA shall make a

poskytování jakýchkoli zdravotnických položek nebo služeb, ani mu nebylo zakázáno provádění klinických hodnocení, ani není vyšetřováno regulačním orgánem ohledně zákazu výkonu činnosti, ani vůči němu není vedeno jiné řízení u regulačního orgánu v jakékoli zemi, a Zdravotnické zařízení je povinno neprodleně vyrozumět PRA v případě, že dojde k uložení sankce zákazu výkonu činnosti, k odnětí oprávnění k provádění klinického hodnocení nebo usvědčení. Místo výkonu klinického hodnocení prohlašuje, že všichni jeho zaměstnanci, zástupci nebo jiné osoby podílející se na realizaci Studie jsou řádně proškoleny (včetně potřebného proškolení ohledně požadavků plynoucích z této Smlouvy), kvalifikovány a certifikovány a jsou srozuměny s jejich povinnostmi z této Smlouvy a vázány povinnostmi vůči Místu výkonu klinického hodnocení dodržovat podmínky této Smlouvy.

5) Ukončení platnosti. PRA a/nebo Zadavatel jsou oprávněni ukončit platnost této Smlouvy s účinností okamžikem doručení písemné výpovědi. V případě předčasného ukončení Smlouvy zaplatí PRA a nebo Zadavatel odměny za služby poskytnuté do data předčasného ukončení, a za přiměřené, zdokumentované nevyhovitelné náklady vzniklé Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu zkoušejícímu v přímé souvislosti se Studií, které jsou vyžadované protokolem a předpokládáné v Rozpočtu. Zdravotnické zařízení je oprávněno ukončit platnost Smlouvy doručením písemné výpovědi, pokud okolnosti mimo přiměřenou kontrolu Zdravotnického zařízení brání Místu výkonu klinického hodnocení v dokončení Studie, popř. pokud se Zdravotnické zařízení důvodně domnívá, že pokračování ve výkonu Studie není bezpečné. Zdravotnické zařízení je oprávněno ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, jestliže Zkoušející není nadále schopen provádět Studii a není možné najít odpovídající náhradu přijatelnou pro Zadavatele i Zdravotnické zařízení. Zdravotnické zařízení je rovněž oprávněno ukončit tuto Smlouvu písemnou výpovědí v případě závažného porušení smlouvy ze strany PRA / Zadavatele, které PRA / Zadavatel nenapraví ani v dodatečné lhůtě 30 dní. Výpovědní lhůta činí třicet (30) dnů a počíná běžet dnem následujícím po dni doručení této výpovědi Zadavateli, PRA a Zkoušejícímu. Okamžikem přijetí písemné výpovědi Místo výkonu klinického hodnocení okamžitě ukončí nábor jakýchkoli subjektů hodnocení, bude jednat v souladu s postupy stanovenými pro případ

final payment for visits properly performed pursuant to this Agreement in the amounts specified in the Attachment B; provided, however, that ten percent (10%) of this final payment will be withheld until final acceptance by Sponsor of all subject CRF pages and all data clarifications issued and satisfaction of all other applicable conditions set forth in the Agreement. Neither PRA nor Sponsor shall be responsible to the Site for any lost profits, lost opportunities, or other consequential damages. If a material breach of this Agreement appears to have occurred, then, except to the extent that subject safety may be jeopardized, PRA and/or Sponsor may suspend performance of this Agreement, including, but not limited to, subject enrollment.

6) Claims and Disclaimers.

Neither PRA nor Sponsor shall be responsible to the Site for any lost profits, lost opportunities, or other consequential damages.

The Site shall promptly notify PRA and Sponsor in writing of any claim of illness or injury actually or allegedly due to an adverse reaction to the Investigational Product and allow Sponsor to handle such claim (including settlement negotiations), and shall cooperate fully with Sponsor in its handling of the claim. Sponsor may not admit fault on behalf of the Institution or the Principal Investigator without their prior written consent. PRA expressly disclaims any liability in connection with the Investigational Product, including any liability for any product claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by the administration of such product except to the extent that such liability is caused by the negligence, willful misconduct or breach of this Agreement by PRA. Neither PRA nor Sponsor will be responsible for, and the Institution agrees, to the extent allowed by law, to indemnify and hold them harmless from, any loss, claim, cost (including reasonable attorney fees) or demand arising from any injuries or damages resulting from the Site's negligence, failure to adhere to the Protocol, failure to obtain informed consent, unauthorized warranties, breach of this Agreement or willful misconduct.

ukončení platnosti, zajistí dokončení předepsaných kontrolních prohlídek (follow-up), a vyvine přiměřené úsilí k minimalizaci dalších nákladů, přičemž PRA provede konečnou úhradu za návštěvy realizované v souladu s touto Smlouvou, a to v částkách, jež jsou definovány v Příloze B, s tím, že část závěrečné platby ve výši deseti procent (10 %) bude zadržena do okamžiku přijetí všech souvisejících formulářů CRF a vyjasnění veškerých dotazů vztahujících se k datům a údajům a dále do splnění veškerých ostatních podmínek a ustanovení této Smlouvy. PRA ani Zadavatel nebudou vůči Místu výkonu klinického hodnocení odpovídat za ušlý zisk, ztrátu obchodních příležitostí ani následné škody. Existuje-li důvodná obava, že došlo k podstatnému porušení této Smlouvy a že v této souvislosti bude nezbytné ukončit platnost Smlouvy, pak v rozsahu, v jakém tím nebude narušena bezpečnost subjektu hodnocení, může PRA a/nebo Zadavatel přerušit plnění celé této Smlouvy nebo její části, a to zejména ve vztahu k náboru subjektů hodnocení.

6) Nároky a vzdání se odpovědnosti.

PRA ani Zadavatel neodpovídají Místu výkonu klinického hodnocení za ušlý zisk, ušlé příležitosti nebo následné škody.

Místo výkonu klinického hodnocení je povinno neprodleně písemně vyrozumět PRA a Zadavatele o jakémkoli nároku vztahujícím se k onemocnění nebo újmě na zdraví, k nimž došlo nebo mělo dojít v souvislosti s nežádoucí reakcí na hodnocené produkty, a zavazuje se dále umožnit Zadavateli vést jednání o vypořádání takového nároku (včetně jednání o mimosoudním vypořádání) a plně spolupracovat se Zadavatelem při jednáních o vypořádání takového nároku. Zadavatel není oprávněn bez předchozího písemného souhlasu Zdravotnického zařízení při vyřizování nároků třetích stran přiznat pochybení Zdravotnického zařízení nebo Hlavního zkoušejícího. PRA tímto výslovně odmítá jakoukoli odpovědnost v souvislosti s hodnoceným produktem, včetně odpovědnosti za nároky spojené s tímto produktem, jehož podání způsobilo nebo mělo způsobit vzniklý stav, ledaže je tato odpovědnost způsobena nedbalostí, úmyslně protiprávním jednáním nebo porušením této Smlouvy ze strany PRA. PRA ani Zadavatel neodpovídá (a Zdravotnické zařízení se je v rozsahu přípustném ze zákona zavazuje odškodnit a převzít za ně odpovědnost) za jakoukoli ztrátu, nárok, náklady (včetně nákladů právního zastoupení v přiměřené výši) ani za

požadavek z titulu jakékoli újmy na zdraví či škody plynoucí z nedbalosti, nedodržení Protokolu, neopatření si informovaného souhlasu, neoprávněných ujištění, porušení této Smlouvy nebo úmyslně protiprávního jednání.

Institution represents to have taken out a liability insurance pursuant to Sec. 45 par. 2 letter n) of Act No. 372/2011 Coll., on Healthcare Services, covering all injury and damage caused while providing medical care. This insurance complies with the extent required by law and does not cover liability for injury or damage resulting from clinical trials.

The Sponsor hereto acknowledges, that in accordance with § 52, par. 3, letter f) Act on Pharmaceuticals, contract insurance of liability for damage for the Principal Investigator and the Sponsor has been ensured. This policy also duly covers compensable death of subject or compensation of the subject in case of injury resulting from and sustained in course of performance of the Study. The Sponsor will indemnify, defend and hold harmless Institution, to include its trustees, directors, officers, employees (including Principal Investigator) (collectively, the "Indemnitees") against any third party product liability claims, including those brought by Study subjects, arising out of or caused by use of the Study Drug in compliance with the Protocol and any procedures required by the Protocol (collectively, "Claims"), and will pay any costs or damages (including reasonable attorney's fees) which, by final judgment, after exhaustion of reasonable appeals, may be assessed against them, provided that Sponsor is given prompt written notice of the Claim and is given information, reasonable assistance and sole authority to defend and/or settle the Claim, provided however that Sponsor shall not settle any Claim which would result in an admission of wrongdoing by Institution or Principal Investigator or that would impose any restrictions or obligations on Institution without Institution's written consent, which consent shall not be unreasonably withheld. Sponsor's obligations hereunder shall not apply to the extent a Claim is the result of (a) the negligence gross negligence or willful misconduct of any Indemnitee, or (b) the failure of any Indemnitee to adhere to the terms of the Agreement (including the relevant Protocol) or other written instructions from PRA or Sponsor or to comply with any

Zdravotnické zařízení prohlašuje, že má dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, uzavřeno pojistnou smlouvu na pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při poskytování zdravotní péče. Tato pojistná smlouva je uzavřena v zákonem požadovaném rozsahu a neobsahuje pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění klinického hodnocení.

Zadavatel tímto potvrzuje, že v souladu s ustanoveními § 52 odst. 3, písm. f) zákona o léčivech bylo pro Hlavního zkoušejícího uzavřeno pojištění odpovědnosti za škodu. Toto pojištění rovněž pokrývá odškodnění pro případ smrti subjektu hodnocení nebo odškodnění subjektu hodnocení v případě zranění způsobeného realizací Studií nebo utrpění v průběhu její realizace. Zadavatel Zdravotnické zařízení, včetně členů jeho správní rady, členů vedení, představitelů, zaměstnanců (včetně Hlavního zkoušejícího) (dále společně jen „Příjemci odškodnění“) odškodní a převezme za ně odpovědnost za jakékoli nároky z titulu odpovědnosti za škody způsobené třetím osobám v důsledku kvality výrobků, včetně nároků vznesených subjekty hodnocení v důsledku užívání hodnoceného léčiva v souladu s Protokolem a jakýmikoli postupy vyžadovanými Protokolem (dále společně jen „Nároky“), a uhradí jakékoli náklady či náhradu škody (včetně nákladů právního zastoupení v přiměřené výši), které mohou být vůči němu po vyčerpání přiměřených právních prostředků pravomocně vyměřeny, pokud Zadavateli je daný Nárok neprodleně písemně oznámen a jsou mu poskytnuty informace, přiměřená součinnost a výhradní oprávnění k popírání a/nebo vypořádání daného Nároku, avšak s tím, že Zadavatel nebude provádět vypořádání žádného Nároku, v jehož důsledku by došlo k uznání pochybení Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím nebo v jehož důsledku by došlo k uložení nějakých omezení nebo povinností Zdravotnickému zařízení bez písemného souhlasu Zdravotnického zařízení, kterýžto souhlas nebude bezdůvodně odpírán. Povinnosti Zadavatele z této Smlouvy neplatí, pokud je Nárok důsledkem (a) nedbalosti, hrubé nedbalosti

applicable laws or governmental requirements.

7) Financial Disclosure. If PRA or Sponsor provides financial disclosure forms to the Principal Investigator and Institution's employees pursuant to U.S. regulatory requirements, then the Principal Investigator and Institution's employees, for each listed or identified Principal Investigator or Institution's employees who are directly involved in the treatment or evaluation of research subjects, will promptly return to PRA a financial disclosure form that has been completed and signed by such Principal Investigator or Institution's employees, which shall disclose any applicable interests held by those Principal Investigator or Institution's employees or their spouses or dependent children. PRA may withhold payments if it does not receive a completed form from each such Principal Investigator and Institution's employees. The Principal Investigator and Institution's employees shall ensure that all such forms are promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Study and for one (1) year after its completion. The Site agrees that the completed forms may be subject to review by governmental or regulatory agencies, Sponsor, PRA, and their agents, and the Site consents to such review. The Site further consents to the transfer of financial disclosure data to the Sponsor's country of origin, and to the U.S., even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in the Site's own country. .

8) Shipping of Dangerous Goods and Infectious Materials. The shipment of dangerous goods and infectious materials

nebo úmyslně protiprávního jednání jakéhokoli Příjemce odškodnění, nebo (b) toho, že některý z Příjemců odškodnění nesplnil podmínky této Smlouvy (včetně příslušného Protokolu) nebo jiných písemných pokynů PRA nebo Zadavatele nebo nedodržel platné zákony nebo vládní nařízení.

7) Formuláře finančního prohlášení. Pokud Hlavnímu zkoušejícímu a zaměstnancům Zdravotnického zařízení společnost PRA nebo Zadavatel poskytne formuláře finančního prohlášení, a to v souladu s požadavky regulačních orgánů Spojených států amerických, pak Hlavní zkoušející a zaměstnanci Zdravotnického zařízení souhlasí s tím, že za každého uvedeného nebo identifikovaného Hlavního zkoušejícího nebo zaměstnance Zdravotnického zařízení, kteří se přímo podílejí na léčení nebo sledování subjektů klinického hodnocení, neprodleně vrátí PRA formulář finančního prohlášení vyplněný a podepsaný příslušným Hlavním zkoušejícím nebo zaměstnancem Zdravotnického zařízení. Ve formuláři finančního prohlášení se Hlavní zkoušející nebo zaměstnanci Zdravotnického zařízení přiznávají k možným finančním zájmům, které by oni sami nebo jejich manželé/manželky či nezaopatřené děti mohli mít v souvislosti s účastí na tomto hodnocení. Společnost PRA je oprávněna zadržet platby v případě, že neobdrží vyplněný formulář finančního prohlášení od každého Hlavního zkoušejícího a zaměstnanců Zdravotnického zařízení. Hlavní zkoušející a zaměstnanci Zdravotnického zařízení zajistí dle potřeby urychlenou aktualizaci formulářů, s cílem zajistit jejich přesnost a úplnost v průběhu realizace Studie a po dobu jednoho (1) roku po jejím dokončení. Místo výkonu klinického hodnocení bere na vědomí, že vyplněné formuláře mohou kontrolovat zástupci státních nebo regulačních orgánů, Zadavatele, společnosti PRA a jejich zástupci, a s takovými kontrolami souhlasí. Místo výkonu klinického hodnocení dále souhlasí s přenosem dat o finančním prohlášení do země původu Zadavatele a případně k jejich zpracování do Spojených států amerických, a to i kdyby v těchto zemích neplatil nebo neexistoval natolik vyspělý režim ochrany dat jako v zemi Místa výkonu klinického hodnocení.

8) Zasilání nebezpečného zboží a infekčního materiálu. Zasilání nebezpečného zboží a infekčního materiálu (včetně infekčních vzorků

(including infectious subject specimens) ("Materials") is subject to laws and regulations applicable in the Czech Republic. The Institution is responsible for ensuring that each individual who packages or handles any dangerous goods or infectious materials for shipping from the Institution complies with all applicable laws and regulations applicable in the Czech Republic and the provisions of the protocol. Upon completion or termination of the study Site shall deliver any Materials in its possession to PRA or dispose of such Materials according to the written instructions of PRA and at Sponsor's expenses..

9) Additional Contractual Provisions. This Agreement, including these Terms and Conditions, constitutes the sole and complete agreement between the parties and replaces all other written and oral agreements relating to the Study. No amendments or modifications to this Agreement shall be valid unless in writing and signed by all the parties. Failure to enforce any term of this Agreement shall not constitute a waiver of such term. If any part of this Agreement is found to be unenforceable, the rest of this Agreement will remain in effect. This Agreement shall be binding upon the parties and their successors and assigns. The Site shall not assign or transfer any rights or obligations under this Agreement without the written consent of PRA or Sponsor, but may sub-contract the conduct of activities to qualified and experienced third parties that meet all the applicable requirements of this Agreement and are obligated to perform such activities according to the terms of this Agreement, and provided that Site remains liable for the performance of any such third parties and that neither the Principal Investigator nor any Institution's employees has any financial interest in such third parties. Upon Sponsor's request, PRA may assign this Agreement to Sponsor or to a third party, and PRA shall not be responsible for any obligations or liabilities under this Agreement that arise after the date of the assignment, and the Site hereby consents to such an assignment. Site will be given prompt notice of such assignment by the assignee. The terms of this Agreement that contain obligations or rights that extend beyond the completion of the Study shall survive termination or completion of this Agreement. This Agreement shall be interpreted under the laws of the state or province and country in which such Site conducts the Study.

subjektů hodnocení) („Materiál“) se řídí příslušnými zákonnými a podzákonnými předpisy České republiky. Zdravotnické zařízení zajistí, aby každá osoba zabývající se balením nebezpečného zboží nebo infekčního materiálu nebo manipulací s nimi za účelem expedice ze Zdravotnického zařízení jednala v souladu se všemi platnými zákonnými a podzákonnými předpisy České republiky a s ustanoveními protokolu. Po dokončení nebo předčasném ukončení Studie Místo výkonu klinického hodnocení předá veškerý Materiál, který má u sebe, společnosti PRA, nebo jej zničí v souladu s písemnými pokyny společnosti PRA a na náklady Zadavatele.

9) Dodatečná smluvní ustanovení. Tato Smlouva, včetně těchto Podmínek, zakládá výhradní a úplnou dohodu mezi smluvními stranami nahrazující veškerá jejich ostatní písemná či ústní ujednání vztahující se ke Studii. Dodatky k této Smlouvě nebo její změny lze provádět pouze písemně s podpisem všech smluvních stran, jinak nebudou platné. Neuplatnění některé z podmínek obsažených v této Smlouvě se nebude vykládat jako vzdání se jejího splnění. Pokud některá část této Smlouvy bude shledána nevymahatelnou, zbývající ustanovení této Smlouvy tím zůstanou nedotčena. Tato Smlouva je závazná pro smluvní strany a jejich právní nástupce a postupníky. Místo výkonu klinického hodnocení nesmí postupovat ani převádět žádná práva ani závazky z této Smlouvy bez písemného souhlasu PRA nebo Zadavatele, nicméně může subdodavatelsky zajistit provádění činnosti prostřednictvím kvalifikovaných a zkušených třetích osob, které splňují příslušné požadavky této Smlouvy a které jsou povinny tyto činnosti provádět v souladu s podmínkami této Smlouvy, za předpokladu, že za danou činnost těchto třetích osob bude odpovídat Místo výkonu klinického hodnocení a Hlavní zkoušející ani zaměstnanci Zdravotnického zařízení nebudou mít v těchto třetích osobách žádný finanční zájem. Na výzvu Zadavatele může PRA tuto Smlouvu postoupit na Zadavatele nebo třetí osobu a PRA nebude odpovídat za žádné závazky ani povinnosti z této Smlouvy vzniklé až po datu tohoto postoupení, přičemž Místo výkonu klinického hodnocení tímto s takovým postoupením souhlasí. Postupník je povinen Místo výkonu klinického hodnocení o takovém postoupení neprodleně informovat. Ustanovení této Smlouvy, která obsahují povinnosti nebo

This Agreement shall be governed and interpreted under the laws of the Czech Republic. Any disputes arising out of this Agreement shall be resolved by the competent courts of the Czech Republic.

práva, jež svou povahou přesahují okamžik dokončení Studie, zůstanou v platnosti i po dokončení nebo předčasném ukončení této Smlouvy. Tato Smlouva se bude řídit a bude vykládána v souladu s právním řádem České republiky. Veškeré spory vzniklé z této Smlouvy budou řešeny příslušnými soudy v České republice.

This Agreement has been made in Czech and English. In case of any discrepancies between these two language versions, the Czech version prevails.

Tato smlouva je vypracována v českém i anglickém jazyce. V případě nesrovnalostí mezi těmito dvěma jazykovými verzemi je směrodatná verze česká.

This Agreement has been executed in 4 original counterparts, and each Party shall receive one.

Tato smlouva je vypracována ve 4 vyhotoveních, z nichž každá smluvní strana obdrží po jednom.

Exclusion of business practices

In compliance with Sec. 558 par. 2 of Act No. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended, the Parties hereby exclude the use of business practices in legal relations arising out of this Agreement.

Vyloučení obchodních zvyklostí

Smluvní strany tímto v souladu s § 558 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, v platném znění, výslovně vylučují použití obchodních zvyklostí ve svém právním styku v souvislosti s touto smlouvou.

ATTACHMENT B / PŘÍLOHA B

[Exhibits B is kept blank based on non-disclosure agreement in accordance with Article “Publication in accordance with Act no. 340/2015 Coll. on Contract Register” of Attachment A of this Agreement]

[Příloha B je ponechána prázdná dle ujednání o nezveřejňování v souladu s článkem “Uveřejnění podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv” Přílohy A této Smlouvy]