

## **CLINICAL TRIAL RESEARCH AGREEMENT**

(For Use in the Czech Republic with a CRO)

This Agreement is entered into as of the last date on the signature page hereof, by and between

Health Care Service Provider THOMAYEROVA NEMOCNICE, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic, ID 00064190, VAT ID: CZ00064190, State Contribution Organization set up by the Ministry of Health of the Czech Republic, Full Text of the Foudling File No. MZDR 17268-IV/2012, registered in the Commercial Register kept by the Municipal Court in Prague, section Pr, file 1043 bank details Česká národní banka, account number XXX, represented by doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., director (hereinafter called "Provider")

and

COVANCE, INC. 206 Carnegie Center Princeton NJ, 08540 USA hereinafter called "CRO" whom MERCK SHARP & DOHME CORP. with its address at 1 Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889 USA, hereinafter called "Sponsor" has contractually engaged as a contract research organization concerning the management, funding and administration of the Study (as defined below in Article 1) on behalf of the Sponsor.

and

XXX, (hereinafter called "Principal Investigator")

The Sponsor has appointed an affiliated company MSD Regional Business Support Center having its place of business at Lindenplatz 1, 85540 Haar, Germany as its legal representative in the EU, for all applicable purposes set in EU Directive 2001/20/EC, on the approximation of law, regulatory and administrative provision of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of Clinical Trial on medicinal products for human use.

### **Preamble**

Sponsor desires Provider to study the safety and/or efficacy of XXX (the "Study Drug") and Provider and Principal Investigator are willing to perform certain clinical trial research (the "Study").

The parties hereto agree as follows:

#### **1. Scope of Work**

## **SMLOUVA O PROVEDENÍ**

### **KLINICKÉHO HODNOCENÍ**

(Pro použití v České republice s CRO)

Tato smlouva je uzavřena ke dni, jehož datum je uvedeno jako pozdější na podpisové straně této smlouvy, mezi

Poskytovatelem zdravotních služeb THOMAYEROVA NEMOCNICE, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Česká republika, IČ: 00064190 DIČ: CZ00064190 státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v OR vedeném Městským soudem v Praze oddíl Pr, vložka 1043 bankovní spojení Česká národní banka, číslo účtu XXX, zastoupenou doc. MUDr. Zdeňkem Benešem, CSc., ředitelem (dále jen "Poskytovatel")

a

Společností COVANCE, INC. 206 Carnegie Center Princeton NJ, 08540 USA, dále jen „CRO“, kterou společnost MERCK SHARP & DOHME CORP., se sídlem 1 Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889 USA, dále jen „Zadavatel“ smluvně zavázala jako smluvní výzkumnou organizaci, pokud jde o řízení, financování a vedení Studie (jak je definována v článku 1 níže) jménem Zadavatele.

a

XXX, (dále jen "Hlavní zkoušející")

Zadavatel určil svou sesterskou společnost MSD Regional Business Support Center se sídlem Lindenplatz 1, 85540 Haar, Německo, jako svého statutárního zástupce pro EU v souvislosti s požadavky Směrnice Evropského parlamentu a rady 2001/20/EC o sbližování právních a správních předpisů členských států týkající se uplatňování správné klinické praxe při provádění hodnocení humánních léčivých přípravků.

### **Preambule**

Zadavatel má zájem, aby Poskytovatel hodnotil bezpečnost anebo účinnost Hodnoceného léčivého přípravku XXX (dále také jen „Hodnocené léčivo“) a Poskytovatel a Hlavní zkoušející mají zájem provést příslušnou klinickou studii (dále jen „Studie“).

Smluvní strany se dohodly následovně:

#### **1. Rozsah činnosti**

A. The Provider and Principal Investigator shall perform the Study in accordance with a permission obtained from the State Institute for Drug Control, a concurring opinion of the Ethical Commission, the terms of this Agreement and the final protocol, including as it may be amended in accordance with the terms of this Agreement, for the Study entitled "XXX" (the "Protocol") which is attached as Exhibit A and incorporated into this Agreement by reference. Provider certifies that, to its best knowledge, its facilities and patient population are adequate to perform the Study contemplated by this Agreement and the Protocol. Provider and the Principal Investigator agree that all aspects of the Study will be conducted in conformity with all applicable laws and regulations of the Czech Republic, namely Act No. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals and on amendments to certain related acts (the Act on Pharmaceuticals) (hereinafter: the "Act on Pharmaceuticals"), as amended, Act No. 372/2011 Coll., on Health Services and Conditions of their provision, as amended, including implementing legal regulations to these Acts (in particular Decree No. 226/2008 Coll., which determines good clinical practice and detailed conditions for clinical trials of pharmaceuticals), the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice.

Treatment of the Study subjects will not be initiated, until approvals of all Ethics Committees, Approval of State Institute for Drug Control and any other authorizations needed to initiate the Study are received.

## **2. Principal Investigator**

Principal Investigator will be responsible for the direction and supervision of all Study efforts in accordance with the Protocol and this Agreement. Principal Investigator and Provider shall provide all of the services contemplated herein through fully trained and competent Study Staff (as defined below) having a skill level appropriate for the tasks assigned to them and shall ensure that all Study Staff (as defined below) comply with the terms of this Agreement and the Protocol. "Study Staff" means (i) employees, officers, and directors of Provider, including without limitation the Principal Investigator, and (ii) any agents, contractors or other third parties approved by Sponsor or CRO in writing in accordance with Article 15. In the event that Principal Investigator leaves or is removed from the Provider, then Provider shall, within ten (10) days of becoming aware of such departure by Principal Investigator, provide written notice of such event to Sponsor and CRO. Any successor to Principal

A. Poskytovatel a Hlavní zkoušející provedou Studii v souladu s povolením Státního ústavu pro kontrolu léčiv, souhlasným stanoviskem Etické komise, podmínkami této Smlouvy a konečného znění protokolu, a to včetně případných změn a doplňků učiněných v souladu s touto Smlouvou; pro Studii nazvanou „XXX“ (dále jen „Protokol“), který tvoří nedílnou součást této Smlouvy jako její Příloha A. Poskytovatel osvědčuje, že podle jeho nejlepšího vědomí, jsou jeho zařízení a populace pacientů vhodné pro provedení Studie předpokládané touto Smlouvou a Protokolem. Poskytovatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že veškeré aspekty této Studie budou provedeny v souladu se všemi příslušnými právními předpisy České republiky, zejména zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) (dále jen „Zákon o léčivech“), v platném znění, zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění, včetně prováděcích předpisů k těmto zákonům (zejména vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv), Mezinárodní konferencí o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků Správná klinická praxe: Konsolidovaná směrnice (*the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline*) a dalšími obecně akceptovanými zásadami správné klinické praxe.

Léčba subjektů hodnocení nebude zahájena, dokud nebudou obdrženy veškerá schválení etických komisí, souhlas SÚKL a jakákoliv jiná povolení potřebná k zahájení Studie.

## **2. Hlavní zkoušející**

Hlavní zkoušející odpovídá za řízení a dohled nad veškerými úkony souvisejícími se Studií v souladu s Protokolem a touto Smlouvou. Hlavní zkoušející a Poskytovatel poskytnou veškeré služby předpokládané touto Smlouvou prostřednictvím řádně poučeného a způsobilého Studijního personálu (jak je definován níže) majícího dostatečnou kvalifikaci pro plnění svěřených činností a zajistí, aby veškerý Studijní personál (jak je definován níže) splňoval podmínky této Smlouvy a Protokolu. Termínem „Studijní personál“ se rozumí (i) zaměstnanci, funkcionáři a ředitelé Poskytovatele, včetně ale nikoliv pouze Hlavního zkoušejícího, a (ii) všichni zástupci, smluvní partneři nebo další třetí osoby písemně schválené Zadavatelem nebo CRO podle Článku 15. V případě, že dojde k ukončení pracovního nebo obdobného poměru Hlavního zkoušejícího s Poskytovatelem, je Poskytovatel povinen informovat Zadavatele a CRO o této skutečnosti písemně ve lhůtě deseti (10) dnů ode dne, kdy se o této skutečnosti dozvěděl. Jakýkoliv

Investigator must be approved, in writing, by Sponsor or CRO and such successor shall be required to agree to all the terms and conditions of the Protocol and this Agreement and to sign each such document as evidence of such agreement (although failure to so sign will not relieve such successor from abiding with all the terms and conditions of the Protocol and this Agreement)

Provider represents and warrants that it will not use in any capacity, in connection with any services to be performed under this Agreement, any individual who has been debarred pursuant to any applicable laws or regulations of the Czech Republic, including debarments under the United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act, or exclusion from a United States federal healthcare program.

Provider agrees to immediately inform Sponsor or CRO in writing if any person who is performing services hereunder is debarred or if any action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceeding is pending, or, to the best of Provider's knowledge, is threatened, relating to the debarment of Provider or any person performing services hereunder. Principal Investigator represents and warrants that no action, suit, claim investigation or legal or administrative proceedings is pending or threatened relating to Principal Investigator's debarment and Principal Investigator agrees to immediately inform Sponsor or CRO in writing if any such action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceeding is threatened or commenced for Principal Investigator's debarment.

Provider will cause Principal Investigator or other applicable Study Staff such as subinvestigators to complete a certification and disclosure form concerning financial interests or other conflicts of interests they may have related to the Study or Sponsor. If information collected on the form changes during the course of the Study or within one year after the last subject has completed the Study as specified in the Protocol, Principal Investigator and the other applicable Study Staff are required to inform Sponsor of such change.

The Principal Investigator represents and warrants that, other than the following individuals and their respective organizations (if any):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

nástupce Hlavního zkoušejícího musí být schválen písemně Zadavatelem nebo CRO a od takového nástupce bude požadováno přistoupení ke všem podmínkám a náležitostem Protokolu a této Smlouvy a podepsání každého z těchto dokumentů na důkaz souhlasu (ačkoliv nepodepsání těchto dokumentů nezabavuje nástupce povinnosti dodržovat veškeré podmínky a náležitosti Protokolu a této Smlouvy).

Poskytovatel prohlašuje a zaručuje, že nevyužije v žádné z funkcí, a nebo v souvislosti s jakoukoli službou, která má být provedena na základě této Smlouvy, jakoukoli osobu, které byl uložen trest podle příslušných právních předpisů České republiky, včetně trestu na základě Federálního zákona Spojených států amerických o kontrole potravin, léčivých přípravků a kosmetických přípravků (*United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) nebo vyloučení z Federálního programu Spojených států amerických o péči o zdraví.

Poskytovatel neprodleně oznámí Zadavateli nebo CRO, pokud podle jeho nejlepšího vědomí je jakákoli osoba poskytující služby na základě této Smlouvy potrestána nebo pokud bude projednávána či bude hrozit jakákoli žaloba, spor, nárok, šetření nebo soudní či správní řízení týkající se potrestání Poskytovatele nebo jakékoli osoby poskytující služby na základě této Smlouvy. Hlavní zkoušející prohlašuje a zaručuje, že vůči němu neběží ani nehrozí žádná žaloba, spor, nárok, šetření nebo soudní či správní řízení, pokud jde o jeho možné potrestání a dále souhlasí, že bude neprodleně písemně informovat Zadavatele nebo CRO o každé takové žalobě, sporu, šetření nebo soudním či správním řízení, které bude hrozit či bude zahájeno za účelem potrestání Hlavního zkoušejícího.

Poskytovatel zajistí, aby Hlavní zkoušející nebo další příslušný Studijní personál, jako jsou další zkoušející, vyplnil osvědčení a prohlášení týkající se finančních zájmů nebo jiných konfliktů zájmů, které se mohou vztahovat ke Studii nebo Zadavateli. Pokud dojde ke změně informací uvedených ve formuláři v průběhu Studie nebo do jednoho roku poté, kdy poslední subjekt dokončí Studii podle Protokolu, Hlavní zkoušející a další příslušný Studijní personál jsou povinni informovat Zadavatele o takové změně.

Hlavní zkoušející prohlašuje a zaručuje, že kromě následujících osob a jejich vlastních organizací (pokud existují):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Principal Investigator or members of Principal Investigator's immediate family relatives (including married and unmarried spouse; siblings, children, parents, grandparents) are not employed or engaged, whether paid or unpaid, in any of the following in a capacity that could allow the individual to influence the business of the Sponsor or its affiliates: (a) as government official (including a relationship with a governmental official which could cause the official to influence the business of the Sponsor); (b) on or serving in an official advisory capacity to any reimbursement committee, pricing committee, drug approval committee, formulary or similar committee; (c) in any other governmental position, including a position in an international governmental health organization, such as the WHO (World Health Organization) or UNICEF. Principal Investigator will advise the Sponsor to the extent Principal Investigator or Principal Investigator's immediate family member's status described in the prior sentence changes during the term of this Agreement.

Without waiving confidentiality provisions, Principal Investigator agrees to disclose the nature of Principal Investigator's relationship with Sponsor to the entities listed above or any other such entities and comply with any conflict of interest policies of such entities. In addition, Principal Investigator will as directed by Sponsor: (a) refrain for a specified period of time from participating in decisions that could impact Sponsor's or its affiliates business; (b) seek prior approval from such entity before entering into this Agreement; and/or (c) disclose the business relationship with the Sponsor to such entity prior to each time participating in any decision which could have an impact on the business of Sponsor or its affiliates.

### **3. Project Monitor and Inspection Rights**

A. It is agreed that the project monitor(s) and others designated by Sponsor or CRO may, at mutually agreeable times during the Study and for a reasonable time after completion or early termination of the Study, arrange with Principal Investigator or his/her designee:

- (i) to examine and inspect, at regular business hours, Provider facilities required for performance of the Study; and
- (ii) subject to applicable patient

1. Hlavní zkoušející nebo členové jeho nejbližší rodiny (včetně manželky/manžela, anebo družky/druha, sourozenců, dětí, rodičů a prarodičů) není v zaměstnaneckém ani v jiném právním vztahu, ať už je či není spojen s finanční odměnou, jemuž by odpovídaly níže uvedené funkce a pozice a jenž by takové osobě umožňovaly ovlivňovat obchodní záležitosti Zadavatele, nebo jeho dceřiných či sesterských společností: a) jako úředník orgánu státní správy (včetně vztahu se zaměstnancem orgánu státní správy, na jehož základě by mohlo dojít k ovlivnění obchodních záležitostí Zadavatele); b) není členem jakékoliv komise rozhodující o úhradách léčiv, o cenách léčiv, nebo schvalující registraci léčiv, kategorizační komise anebo jiné podobné komise; c) nezastává jakoukoliv jinou veřejnou funkci včetně funkce v mezinárodní zdravotnické organizaci, jako je WHO (Světová zdravotnická organizace) nebo UNICEF. Hlavní zkoušející se zavazuje informovat Zadavatele v případě, pokud se postavení Hlavního zkoušejícího nebo člena jeho nejbližší rodiny změní ve smyslu uvedeném výše po dobu trvání této smlouvy.

2. Bez toho, aby se tímto kterákoli ze smluvních stran vzdala práva na zachování mlčenlivosti, Hlavní zkoušející souhlasí se zveřejněním povahy jeho vztahu se Zadavatelem, a to subjektům uvedeným výše anebo kterýmkoli jiným podobným subjektům a zavazuje se jednat v souladu s pravidly těchto subjektů upravujících konflikt zájmů. Kromě toho Hlavní zkoušející v souladu s pokyny Zadavatele: (a) se vyhne po stanovenou dobu účasti na rozhodování, které by mohlo mít vliv na obchodní záležitosti Zadavatele anebo jeho dceřinných společností, (b) si vyžádá předchozí souhlas od takového subjektu před uzavřením této Smlouvy a/nebo (c) předem oznámí uvedenému subjektu existenci obchodního vztahu se Zadavatelem a to vždy, kdy se zúčastní jakéhokoli rozhodnutí, které by mohlo ovlivnit obchodní záležitosti Zadavatele anebo jeho dceřinných společností.

### **3. Monitor projektu a právo provést kontrolu**

A. Smluvní strany souhlasí, že se monitor/monitoři projektu a jiné osoby určené Zadavatelem nebo CRO v dohodnutou dobu během Studie a po přiměřenou dobu po ukončení nebo předčasném ukončení Studie mohou dohodnout s Hlavním zkoušejícím nebo s osobou určenou Hlavním zkoušejícím:

- (i) na prohlídce a kontrole zařízení Poskytovatele nezbytného k provedení této Studie, a to v rámci běžné pracovní doby; a
- (ii) při zohlednění důvěrnosti informací

confidentiality considerations, to inspect, audit, and to copy or have copied, all data and work product relating to the Study conducted under this Agreement and to inspect and make copies of all data necessary for Sponsor and CRO to confirm that the Study is being conducted in conformance with the Protocol and in compliance with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice.

B. Provider and Principal Investigator agree to assist Sponsor or CRO in order to facilitate their representatives' examination, inspection, auditing and copying of materials relating to the Study and in order to enforce the rights granted to Sponsor in this Article 3.

C. Course of the Study and its results may be also controlled by auditors determined by Sponsor; this is without prejudice to the right of control realized by authorized employees of the competent state institutions of the Czech Republic.

D. Study subjects (patients) shall be duly informed that all data received in the course of the Study relating to them may be used for the purposes of control and submitted to the competent state authorities.

#### **4. Clinical Trial Approvals and Consents of Study subjects**

A. Sponsor or CRO on behalf of the Sponsor shall be responsible, before the commencement of the Study, for obtaining an appropriate permission from the State Institute for Drug Control and a concurring opinion of the relevant Ethical Commission, as stipulated by the Act on Pharmaceuticals.

B. Copies of the documents set out in paragraph A of this Agreement shall be deposited in premises of the Provider, forming a part of the documentation on the Study maintained by the Principal Investigator.

C. Pursuant to Section 51 par. 2 letter d) of the Act on Pharmaceuticals Sponsor appointed Mr/Mrs. XXX, as its authorized representative in

týkajících se pacientů, na prohlídce, auditu či pořízení kopií veškerých údajů a výsledků činnosti souvisejících se Studií prováděnou na základě této Smlouvy a na prohlídce a pořízení kopií veškerých údajů nezbytných pro Zadavatele a CRO za účelem potvrzení, že Studie je prováděna v souladu s Protokolem a v souladu se všemi požadavky právních předpisů a nařízení, včetně Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků Správná klinická praxe: Konsolidovaná směrnice a dalšími obecně akceptovanými zásadami správné klinické praxe.

B. Poskytovatel a Hlavní zkoušející poskytnou Zadavateli nebo CRO součinnost, aby usnadnili jejich zástupcům prohlídku, kontrolu, audit a pořízení kopií souvisejících se Studií a aby umožnili prosazení práv Zadavatele na základě Článku 3.

C. Průběh Studie a její výsledky mohou být také kontrolovány auditory určenými Zadavatelem; tímto není dotčeno právo kontroly ze strany oprávněných pracovníků příslušných státních orgánů České republiky.

D. Subjekty hodnocení (pacienti) musí být řádně informovány o tom, že údaje o nich získané v průběhu Studie mohou být použity a předloženy příslušným státním orgánům.

#### **4. Povolení klinického hodnocení a souhlasy subjektů hodnocení**

A. Před zahájením Studie zajistí Zadavatel nebo v jeho zastoupení CRO získání příslušného povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv a souhlasné stanovisko příslušné Etické komise podle Zákona o léčivech.

B. Kopie dokumentů uvedených v odstavci A této Smlouvy budou uloženy v prostorách Poskytovatele a budou tvořit součást dokumentace o Studií uchovávané Hlavním zkoušejícím.

C. Podle ustanovení § 51 odst. 2 písm. d) Zákona o léčivech ustanovil Zadavatel pana/paní XXX, jako svého oprávněného zástupce pro tuto Studií.

respect of the Study.

D. At minimum XXX Study subjects shall participate in the Study, enrolled by Principal Investigator.

E. Study subjects can be enrolled into the Study only with their written informed consent and after they have been properly informed within the meaning of the Act on Pharmaceuticals (in case of underage Study subjects and full age Study subjects who are legally incompetent to issue an informed consent only after their parents or statutory representatives have been duly informed). Requesting the informed consent from the Study subjects shall be in compliance with the applicable legal regulations of the Czech Republic, the Ethical Principles and the Good Clinical Practice.

F. Sponsor or CRO shall prepare and submit to Principal Investigator a proposal of a form of a written informed consent of Study subjects with their participation in the Study, a part of which shall be information for Study subjects (about character, importance, impacts and risks resulting from the Study). A final wording of this form shall be agreed between Sponsor or CRO and Principal Investigator (the informed consent together with written information for the Study subjects shall include essentials stipulated by the applicable legal regulations of the Czech Republic). Template of the Initial informed consent is Exhibit E to this Agreement.

G. Before placing the Study subject into the Study, and in case that the Study subject agrees with his participation in the Study, Principal Investigator shall ask the Study subject to sign the document set out in paragraph F of this Article, namely after a previous discussion with the Study subject, during which the Study subject shall have an opportunity to understand aims, risks and difficulties of the Study and conditions under which Study shall be performed. In addition to this, the Study subject shall obtain information about his right to withdraw from the Study at any time without suffering any damage; Principal Investigator shall deliver to the Study subject or his parents/statutory representative a copy of an undersigned informed consent containing information about the Study intended for the Study subjects.

H. The undersigned written consent of the Study subjects with their participation in the Study shall be deposited in the Study documentation maintained by Principal Investigator.

I. In case of occurrence of new significant information with respect to the consent of the Study subject with his participation in the Study, Principal Investigator shall immediately inform the

D. Alespoň XXX Subjektů hodnocení bude zařazeno do Studie Hlavním zkoušejícím.

E. Zařazení Subjektů hodnocení do Studie bude možné jen s jejich písemným informovaným souhlasem a po jejich řádném informování v souladu se Zákonem o léčivech (u nezletilých Subjektů hodnocení a zletilých Subjektů hodnocení právně nezpůsobilých k vydání informovaného souhlasu jen po řádném informování a se souhlasem jejich rodičů či zákonných zástupců). Vyžádání informovaného souhlasu od Subjektů hodnocení musí být v souladu s příslušnými právními předpisy České republiky, Etickými principy a Správnou klinickou praxí.

F. Zadavatel nebo CRO zpracuje a předá Hlavnímu zkoušejícímu návrh formuláře písemného informovaného souhlasu Subjektu hodnocení s účastí ve Studii, jehož součástí bude informace pro Subjekty hodnocení (o povaze, významu, dopadech a rizicích Studie), přičemž konečné znění tohoto formuláře bude výsledkem dohody Zadavatele nebo CRO a Hlavního zkoušejícího (informovaný souhlas spolu s písemnou informací pro Subjekty hodnocení musí obsahovat náležitosti stanovené platnými právními předpisy ČR). Vzor iniciálního informovaného souhlasu tvoří přílohu E této smlouvy.

G. Hlavní zkoušející před zařazením Subjektu hodnocení do Studie požádá Subjekt hodnocení v případě jeho souhlasu s účastí ve Studii o podpis dokumentu uvedeného v odst. F tohoto Článku, a to po předchozím rozhovoru se Subjektem hodnocení, během kterého bude mít Subjekt hodnocení možnost porozumět cílům, rizikům a obtížím Studie a podmínkám, za nichž bude Studie probíhat, a obdrží informaci o svém právu kdykoli od Studie odstoupit, aniž by mu proto byla způsobena újma; Hlavní zkoušející poskytne Subjektu hodnocení nebo jeho rodičům/zákonnému zástupci kopii podepsaného informovaného souhlasu, jehož součástí bude informace o Studii určená pro Subjekty hodnocení.

H. Subjekty hodnocení podepsaný dokument o souhlasu s účastí ve Studii musí být uložen ve studijní dokumentaci vedené u Hlavního zkoušejícího.

I. V případě, že se vyskytnou nové informace významné pro souhlas Subjektu hodnocení s jeho účastí ve Studii, musí Hlavní zkoušející o těchto skutečnostech Subjekt hodnocení neprodleně informovat.

Study subject about such circumstances.

J. In case that in the course of the Study Principal Investigator discovers that the Study subject participating in the Study does not comply with its criteria, Principal Investigator shall immediately inform Sponsor about that and, based on a Sponsor's consent, Principal Investigator shall displace such Study subject from the Study.

K. Sponsor, CRO, Provider and Principal Investigator shall be obliged to observe all rights of the Study subjects with respect to the physical and psychological immunity of personality, privacy and personal data protection in compliance with the applicable legal regulations of the Czech Republic.

## **5. Term of Agreement**

The term of this Agreement shall commence on the last date on the signature page hereof and shall continue in effect, unless earlier terminated in accordance with Article 6, until the Study database is locked and all final Study documentation required to be provided under the Protocol is received and accepted by Sponsor or CRO. If at any time Provider or Principal Investigator have reason to believe that the Study will not be initiated or completed as per the schedule initially anticipated and agreed upon by the parties, Sponsor or CRO will be advised, in writing, of the reason(s) and length of additional time required to commence or complete work, and this Agreement may be terminated by Sponsor as provided in Article 6.

## **6. Termination and Enrollment Cap**

A. Sponsor or CRO or Provider may terminate this Agreement by giving thirty (30) days written notice to the other parties. However, if the Study is a survival study then Provider may terminate this Agreement only as it applies to the requirement to enroll new subjects. In the event a thirty (30) day notice period is determined by Provider or Sponsor to be insufficient notice based upon evaluation of risks to enrolled research subject(s) receiving the Study Drug, the parties will cooperate to safely withdraw subjects from drug treatment over a mutually agreeable period of time but in no event shall Sponsor's obligation to supply Study Drug hereunder extend beyond a reasonable period. Notwithstanding the foregoing, in the event Sponsor believes that immediate termination is necessary due to its evaluation of risks to enrolled research subject(s), Sponsor or CRO may terminate this Agreement immediately.

J. Pokud Hlavní zkoušející v průběhu Studie zjistí, že Subjekt hodnocení zařazený do Studie nevyhovuje jejím kritériím, okamžitě o tom bude informovat Zadavatele a po dohodě s ním jej ze Studie vyřadí.

K. Zadavatel, CRO, Poskytovatel a Hlavní zkoušející jsou povinni zajišťovat v souladu s platnými právními předpisy ČR práva Subjektů hodnocení na fyzickou a psychickou nedotknutelnost osobnosti, na soukromí a na ochranu osobních údajů Subjektů hodnocení zařazených do Studie.

## **5. Doba trvání Smlouvy**

Tato Smlouva nabývá účinnosti posledního dne uvedeného na podpisové straně této Smlouvy a její účinnost bude trvat, ledaže dojde k předčasnému ukončení podle Článku 6, do doby uzavření Studijní databáze a dokud Zadavatel nebo CRO neobdrží a neakceptuje veškerou závěrečnou dokumentaci Studie požadovanou podle Protokolu. Kdykoli bude mít Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející důvod se domnívat, že Studie nebude zahájena nebo ukončena v souladu s původním harmonogramem předpokládaným a odsouhlaseným smluvními stranami, bude Zadavatel nebo CRO písemně informován o důvodech a délce dodatečně požadované doby pro zahájení nebo dokončení činnosti s tím, že Zadavatel bude oprávněn ukončit tuto Smlouvu v souladu s Článkem 6.

## **6. Ukončení a maximální počet zařazených Subjektů hodnocení**

A. Zadavatel nebo CRO nebo Poskytovatel je oprávněn písemně vypovědět tuto Smlouvu s třicetidenní (30) výpovědní lhůtou začínající ode dne jejího doručení dalším smluvním stranám. Jestliže však Studie je studií přežívání (*survival*), je Poskytovatel oprávněn ukončit tuto Smlouvu pouze v rozsahu, v jakém je stanoven požadavek na zařazení nového Subjektu hodnocení. V případě, že Poskytovatel nebo Zadavatel sdělí, že výpovědní lhůta v délce třiceti (30) dnů je nedostatečně dlouhá doba na vyhodnocení rizik pro zařazené Subjekty hodnocení, kterým je podáván Hodnocený léčivý přípravek, budou smluvní strany spolupracovat na tom, aby byla bezpečně ukončena léčba těchto subjektů tímto léčivem v průběhu vzájemně dohodnuté doby, ale v žádném případě nebude závazek Zadavatele dodávat Hodnocený léčivý přípravek podle této Smlouvy trvat déle než přiměřenou dobu. Bez ohledu na výše uvedené, v případě, kdy bude Zadavatel názoru, že okamžité ukončení Smlouvy je nezbytné

vzhledem k jeho vyhodnocení rizik pro zařazené Subjekty hodnocení, je Zadavatel nebo CRO oprávněn ukončit tuto smlouvu s okamžitou účinností.

B. Either party may terminate this Agreement immediately upon written notice to the other party if the other party breaches any of its material obligations under this Agreement and such breach, if capable of being cured, is not cured within thirty (30) days of written notice of such breach.

B. Kterákoliv ze stran je oprávněna ukončit tuto Smlouvu písemnou výpovědí s okamžitou účinností doručenou druhé straně, jestliže tato strana porušuje některou ze svých podstatných povinností podle této Smlouvy a neodstraní závadný stav, je-li možné takový závadný stav odstranit, v době třiceti (30) dnů od doručení písemné výzvy k nápravě takového porušení.

C. In the event of any termination or expiration of this Agreement:

C. V případě jakéhokoli ukončení nebo uplynutí doby trvání této Smlouvy:

(i) upon providing or receiving a notice of termination of this Agreement, Provider shall stop enrolling patients in the Study and shall in accordance with Sponsor's or CRO's instructions cease conducting the Study;

(i) po podání nebo obdržení výpovědi této Smlouvy, Poskytovatel ukončí nábor pacientů do Studie a ukončí v souladu s pokyny Zadavatele nebo CRO provádění Studie;

(ii) Provider shall return to Sponsor nebo CRO all unused Sponsor or CRO provided materials, including but not limited to, Study Drug and equipment (unless written authorization to retain or destroy them is given by Sponsor or CRO in which case Provider shall comply with the applicable provisions of Article 11 hereof);

(ii) Poskytovatel vrátí Zadavateli nebo CRO veškerý nepoužitý materiál poskytnutý Zadavatelem nebo CRO, a to například včetně Hodnoceného léčiva a zařízení (ledaže Zadavatel nebo CRO vydal písemné oprávnění k jejich ponechání nebo likvidaci; v tomto případě musí Poskytovatel splnit veškeré povinnosti vyplývající z Clánku 11 této Smlouvy);

(iii) except in the event of termination because of a material breach by Provider or Principal Investigator, and unless otherwise specified in writing between the parties, the total sums payable pursuant to this Agreement shall be pro-rated for actual work performed in accordance with the Protocol to date of notice of termination including Protocol required non-cancelable commitments marked as such in the budget for the Study with any unexpended portion of funds previously provided under the terms of this Agreement being refunded to Sponsor or CRO;

(iii) s výjimkou ukončení z důvodu závažného porušení Poskytovatelem nebo Hlavním zkoušejícím a nebude-li stranami dohodnuto písemně jinak, budou celkové částky, které mají být uhrazeny podle této Smlouvy, vypočítány poměrným dílem vzhledem ke skutečně provedené činnosti v souladu s Protokolem k datu oznámení ukončení, a to včetně Protokolem požadovaných nezrušitelných závazků takto označených v rozpočtu Studie společně s jakoukoliv nevynaloženou částí finančních prostředků dříve poskytnutých za podmínek této Smlouvy, které mají být vráceny Zadavateli nebo CRO;

(iv) in the event of termination as a result of a material breach by Provider or Principal Investigator, the parties agree to make a good faith effort to reach agreement to compensate Provider for actual work performed in

(iv) v případě ukončení z důvodu závažného porušení Poskytovatelem nebo Hlavním zkoušejícím strany souhlasí, že budou v dobré víře usilovat o dosažení dohody ohledně kompenzace Poskytovatele za



accordance with the Protocol to date of notice of termination; and

- (v) Provider and Principal Investigator shall return to Sponsor all Confidential Information (as defined in Article 9 hereof) owned or controlled by Sponsor or CRO and in the possession of Provider or Principal Investigator.

D. The termination or expiration of this Agreement shall not relieve a party of its obligation to the others in respect of:

- (i) retaining in confidence all Confidential Information (as defined in Article 9 hereof);
- (ii) complying with record keeping and reporting obligations (under Article 7 hereof);
- (iii) complying with any publication obligations (under Article 10 hereof) and obtaining any written approval and consents for any publicity and promotional purposes (under Article 17 hereof);
- (iv) compensation for services performed to date of notice of termination, except as set forth in Article 6.C (iv) hereof;
- (v) complying with obligations relating to the Study Drug and any other Sponsor or CRO provided material when supplied (under Article 11 hereof);
- (vi) indemnification and insurance obligations (under Article 12 hereof);
- (vii) inspection rights (under Article 3 hereof); and
- (viii) obligation to assign Inventions and assist in obtaining patent protection (under Article 13 hereof)

all of which obligations are binding on the appropriate party and shall remain in full force and effect as set forth in this Agreement.

E. Sponsor reserves the right to limit

skutečnou činnost provedenou v souladu s Protokolem k datu oznámení ukončení; a

- (v) Poskytovatel a Hlavní zkoušející vrátí Zadavateli veškeré Důvěrné informace (definované v Článku 9 této Smlouvy), které jsou vlastněny nebo kontrolovány Zadavatelem nebo CRO a v držení Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího.

D. Ukončení nebo uplynutí doby trvání této Smlouvy nezprostí žádnou stranu povinností vůči dalším smluvním stranám, pokud jde o:

- (i) zachování důvěrnosti veškerých Důvěrných informací (definovaných v Článku 9 této Smlouvy);
- (ii) splnění závazků uchování záznamů a podávání hlášení (podle Článku 7 této Smlouvy);
- (iii) splnění všech závazků týkajících se publikací (podle Článku 10 této Smlouvy) a získání všech písemných souhlasů a svolení pro jakékoli publikační a propagační účely (podle Článku 17 této Smlouvy);
- (iv) kompenzaci za služby poskytnuté k datu ukončení s výjimkami uvedenými v Článku 6.C (iv) této Smlouvy;
- (v) splnění závazků týkajících se Hodnoceného léčiva a jakéhokoliv jiného Zadavatelem nebo CRO poskytovaného materiálu při dodání (podle Článku 11 této Smlouvy);
- (vi) závazky týkající se odškodnění a pojištění (podle Článku 12 této Smlouvy);
- (vii) práva na kontrolu (podle Článku 3 této Smlouvy); a
- (viii) závazku postoupení Vynálezů a součinnosti při získání patentové ochrany (podle Článku 13 této Smlouvy).

Všechny tyto závazky jsou pro příslušnou stranu závazné a budou platné a účinné tak, jak je stanoveno v této Smlouvě.

E. Zadavatel si vyhrazuje právo omezit

enrollment by giving written notice, or by giving notice by telephone followed by written notice, to Provider and Principal Investigator to cease further enrollment in the Study ("Enrollment Cap"). Upon receipt of such notice, Provider and Principal Investigator agree to enroll no further patients in the Study. Unless otherwise specified in writing between the parties, in the event of such a notice to cease further enrollment, the total sums payable pursuant to this Agreement shall be pro-rated for the number of patients enrolled to the date of such notice including Protocol required non-cancelable commitments marked as such in the budget for the Study, with any funds for patients beyond the Enrollment Cap previously provided under the terms of this Agreement being refunded to Sponsor or CRO.

F. In case of termination of this Agreement before expected duration of the Study, Provider and Principal Investigator shall be obliged to hand over without undue delay to Sponsor or CRO actual results of the Study, as well as relevant documentation and information about actual course and performance of the Study.

## **7. Records and Reports**

A. Principal Investigator and Provider shall have the following record keeping and reporting obligations:

- (i) preparation and maintenance of complete, accurately written records, accounts, notes, reports and data relating to the Study under this Agreement; and
- (ii) preparation and submission to Sponsor or CRO (in a periodic and timely manner during the term of this Agreement) of all raw data and other material called for in the Protocol in the form of properly completed patient case report forms ("Case Report Forms") or into an electronic database (i.e., remote data entry) supplied by Sponsor or CRO for each patient as provided in the Protocol. Case Report Forms and the electronic database shall be the exclusive property of Sponsor.

B. Principal Investigator shall inform the competent Ethical Commission about commencement of performance of the Study.

počet zařazených subjektů písemným oznámením nebo telefonickým oznámením následovaným písemným oznámením Poskytovateli a Hlavnímu zkoušejícímu, aby ukončili další zařazování subjektů do Studie („Maximální počet zařazení“). Poskytovatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že po obdržení takového oznámení nezařadí žádné další pacienty do Studie. Pokud se strany v případě takového oznámení o ukončení dalšího zařazování nedohodnou písemně jinak, budou celkové částky, které mají být uhrazeny na základě této Smlouvy, vypočítány poměrným dílem pro počet pacientů zařazených k datu takového oznámení, a to včetně Protokolem požadovaných nezrušitelných závazků takto označených v rozpočtu Studie, společně s finančními prostředky za pacienty překračující Maximální počet zařazení, které již poskytl za podmínek této Smlouvy, a které mají být vráceny Zadavateli nebo CRO.

F. V případě ukončení této Smlouvy před předpokládanou dobou trvání Studie bude Poskytovatel povinen neprodleně předat Zadavateli nebo CRO stávající výsledky Studie, jakož i příslušnou dokumentaci a informace o skutečném průběhu a provedení Studie.

## **7. Záznamy a hlášení**

A. Hlavní zkoušející a Poskytovatel jsou ve vztahu k uchování dokumentů a podávání hlášení povinni:

- (i) připravovat a uchovávat kompletní, přesně vedené písemné záznamy, účty, poznámky, hlášení a údaje týkající se Studie podle této Smlouvy; a
- (ii) připravovat a předkládat Zadavateli nebo CRO (periodicky a včas během této Smlouvy) všechna nezpracovaná data a ostatní materiály požadované podle Protokolu ve formě řádně vyplněných Záznamů Subjektu hodnocení pacientů („Záznamy Subjektu hodnocení“) nebo jejich ukládáním do elektronické databáze (např. dálkové ukládání dat) dodané Zadavatelem nebo CRO pro každého pacienta, jak je stanoveno Protokolem. Záznamy Subjektu hodnocení a elektronické databáze budou ve výhradním vlastnictví Zadavatele.

B. O zahájení provádění Studie informuje Hlavní zkoušející příslušnou Etickou komisi.

C. If Principal Investigator uses for performance of any analysis for purposes of the Study any external laboratory, he shall secure that such laboratory shall be fit for performance of such work in accordance with the principles of good laboratory and clinical practice and in conformity with the applicable legal regulations of the Czech Republic.

D. Principal Investigator further agree to inform immediately in a written report Sponsor and CRO, the competent Ethical Commission and Provider about any changes, which significantly influence management of the Study and/or increase risk to the Study subjects.

E. Principal Investigator shall be obliged to immediately inform Sponsor, CRO, the State Institute for Drug Control and the competent Ethical Commission if he interrupts or terminates performance of the Study before completion of all acts determined by Protocol without a previous Sponsor's or CRO's approval; he shall submit a detailed written explanation to Sponsor, CRO and the competent Ethical Commission. If performance of the Study is interrupted or terminated ahead of schedule by Sponsor or the State Institute for Drug Control, Principal Investigator shall immediately inform about such situation the competent Ethical Commission, and Principal Investigator shall submit a detailed written explanation to this Ethical Commission. In case that performance of the Study is interrupted or terminated ahead of schedule in consequence of permanent or temporary cancellation of a concurring opinion of the Ethical Commission, Principal Investigator shall be obliged to inform immediately about such situation Provider, CRO and Sponsor; he shall submit to Sponsor and CRO a detailed written explanation. Principal Investigator shall inform Sponsor, CRO and the competent Ethical Commission about any premature termination of performance of the Study at the given place.

F. Principal Investigator shall be also obliged to immediately inform the Study subjects about any interruption or premature termination of performance of the Study and to secure their next treatment and observation of their health status.

G. Principal Investigator shall be obliged to record and immediately report to Sponsor or CRO and as needed to the competent Ethical Commission all information about any serious adverse event.

H. Sponsor or CRO shall comply with applicable laws and regulations to promptly inform Principal Investigator of serious unexpected adverse drug reactions that are possibly or probably related to the use of the Study Drug.

C. Pokud Hlavní zkoušející použije k provedení některé analýzy pro účely Studie jakoukoliv externí laboratoř, zajistí, že tato laboratoř bude způsobilá k provedení takové práce podle zásad správné laboratorní a klinické praxe a v souladu s platnými právními předpisy ČR.

D. Hlavní zkoušející bude dále neprodleně informovat písemnou zprávou Zadavatele a CRO, příslušnou Etickou komisi a Poskytovatele o jakýchkoli změnách významně ovlivňujících vedení Studie anebo zvyšujících riziko Subjektů hodnocení.

E. Hlavní zkoušející je povinen neprodleně informovat Zadavatele, CRO, Státní ústav pro kontrolu léčiv a příslušnou Etickou komisi, pokud bez předchozího souhlasu Zadavatele nebo CRO přeruší nebo ukončí provádění Studie před provedením všech úkonů stanovených Protokolem; Zadavateli, CRO a příslušné Etické komisi poskytne podrobné písemné vysvětlení. Je-li provádění Studie přerušeno nebo předčasně ukončeno Zadavatelem nebo Státním ústavem pro kontrolu léčiv, Hlavní zkoušející o tom neprodleně informuje příslušnou Etickou komisi a poskytne této Etické komisi podrobné písemné vysvětlení. V případě, že je provádění Studie přerušeno nebo předčasně ukončeno v důsledku trvalého či dočasného odvolání souhlasného stanoviska Etické komise, Hlavní zkoušející je povinen o tom neprodleně informovat Poskytovatele, CRO a Zadavatele, kterým poskytne podrobné písemné vysvětlení. Hlavní zkoušející bude informovat Zadavatele, CRO a příslušnou Etickou komisi i o jakémkoli jiném předčasném ukončení provádění Studie v daném místě.

F. O přerušení nebo předčasném ukončení provádění Studie je Hlavní zkoušející povinen neprodleně informovat rovněž Subjekty hodnocení a zajistit jejich další léčbu a sledování zdravotního stavu.

G. Hlavní zkoušející se zavazuje zaznamenat a neprodleně hlásit Zadavateli nebo CRO a dle potřeby příslušné Etické komisi veškeré informace o jakékoli závažné nežádoucí příhodě.

H. Zadavatel nebo CRO je povinen postupovat v souladu s platnými právními předpisy, pokud jde o povinnost neprodleně informovat Hlavního zkoušejícího o závažných, neočekávaných nežádoucích účincích, které se zřejmě nebo pravděpodobně týkají

použití Hodnoceného léčivého přípravku.

I. If in connection with performance of the Study a new circumstance occurs, which can have an impact on safety of the Study subjects, Principal Investigator shall be obliged to take immediate measures to protect the Study subjects against immediate danger; Principal Investigator shall be obliged to immediately inform Sponsor and CRO about such situation, so that Sponsor or CRO can immediately inform the State Institute for Drug Control and the competent Ethical Commission about such new circumstances and measures, which have been taken.

J. Principal Investigator and Provider further agree to conduct the Study and maintain records and data during and after the term or early termination of this Agreement in compliance with the Protocol and all applicable legal and regulatory requirements but at least 15 years from the day on which Study was terminated, including without limitation, any applicable requirements of the FDA that are provided to Principal Investigator in writing. Principal Investigator and Provider further agree to permit Sponsor, CRO or their representatives to examine and audit all records and reports, with prior written notification and during normal business hours (subject to applicable patient confidentiality considerations). Principal Investigator and Provider agree to take any action necessary, as reasonably requested by Sponsor or CRO, to properly correct or address any deficiencies noted during any audit and agree to cooperate with Sponsor and CRO with respect to any action taken to address any such deficiencies.

K. Principal Investigator agrees to notify Sponsor and CRO within twenty-four (24) hours in the event that the State Institute for Drug Control, FDA or any other regulatory authority notifies the Study site of a pending inspection/audit. In addition, Principal Investigator will forward to Sponsor and CRO any written communication received as a result of the inspection/audit within twenty-four (24) hours of receipt of such communication and agrees to allow Sponsor and CRO to assist in responding to any citations. Such responses shall be made within two (2) weeks of issuance of any citations or within any earlier deadline set by the issuing regulatory authority. Principal Investigator shall also provide to Sponsor and CRO copies of any documents provided to any inspector or auditor. In the event the FDA or other regulatory authority requests or requires any action to be taken to address any citations, Principal Investigator and Provider agree, after consultation with Sponsor and CRO, to take such action as necessary to address such citations, and agree to cooperate with Sponsor and CRO with respect to any such citation and/or action

I. Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním Studie nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost Subjektů hodnocení, je Hlavní zkoušející povinen přijmout okamžitá opatření k ochraně Subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím; o tom je povinen neprodleně informovat Zadavatele a CRO tak, aby Zadavatel nebo CRO mohl o těchto nových skutečnostech a přijatých opatřeních neprodleně informovat Státní ústav pro kontrolu léčiv a příslušnou Etickou komisi.

J. Hlavní zkoušející a Poskytovatel dále souhlasí, že budou provádět Studii a uchovávat záznamy a údaje během této Smlouvy a po ukončení této Smlouvy nebo po předčasném ukončení této Smlouvy v souladu s Protokolem a platnými právními předpisy a regulatorními požadavky, ale vždy alespoň po dobu 15 let ode dne ukončení Studie, a to včetně všech příslušných požadavků FDA, které jsou Hlavnímu zkoušejícímu poskytnuty písemně. Hlavní zkoušející a Poskytovatel dále souhlasí, že umožní Zadavateli, CRO nebo jejich zástupcům provést kontrolu a audit všech záznamů a hlášení na základě předchozího písemného oznámení a v rámci běžné pracovní doby (při zachování požadavků na důvěrnost informací o pacientech). Hlavní zkoušející a Poskytovatel souhlasí, že přijmou veškerá opatření rozumně požadovaná Zadavatelem nebo CRO aby řádně napravili nebo se zabývali nedostatky zjištěnými v průběhu jakéhokoliv auditu, a souhlasí, že budou spolupracovat se Zadavatelem a CRO, pokud jde o jakékoli opatření podniknuté za účelem nápravy těchto nedostatků.

K. Hlavní zkoušející souhlasí, že upozorní Zadavatele a CRO ve lhůtě čtyřadvaceti (24) hodin v případě, že Státní ústav pro kontrolu léčiv, FDA nebo jakýkoli jiný regulatorní orgán uvědomí místo provádění Studie o připravované inspekci/audit. Hlavní zkoušející dále podá Zadavateli a CRO zprávu o výsledku inspekce/audit a to do čtyřadvaceti (24) hodin od přijetí takové zprávy a umožní Zadavateli a CRO spolupracovat na přípravě odpovědi na jakoukoli obsílku. Tyto reakce budou připraveny do dvou (2) týdnů od takové žádosti nebo před touto lhůtou v souladu s požadavkem příslušného regulatorního orgánu. Hlavní zkoušející také poskytne Zadavateli a CRO kopie všech dokumentů, které budou předány kterémukoli inspektorovi nebo auditorovi. V případě, že bude FDA nebo jiný regulatorní orgán požadovat přijetí jakéhokoliv opatření za účelem řešení jakékoli obsílky, Hlavní zkoušející a Poskytovatel přijmou po konzultaci se Zadavatelem a CRO opatření nezbytné pro řešení takovéto obsílky a souhlasí, že budou spolupracovat se Zadavatelem a CRO, pokud jde o jakoukoli takovou obsílku nebo opatření přijaté

taken with respect thereto.

## 8. Cost and Payment

The budget for the Study is attached as Exhibit B and incorporated into this Agreement by reference. The contents of the budget forms shall be considered as confidential between the applicable parties and neither the Provider nor the Principal Investigator shall have access to the budget form signed by the other applicable party. The payments set forth in such budget forms are acknowledged by the applicable parties to be adequate consideration for the work undertaken by that party. The payments for the services provided by Provider and Principal Investigator hereunder (i) represent the fair market value for such services, (ii) were negotiated in an arm's length transaction, and (iii) have not been determined in a manner that takes into account the volume or value of any referrals or business otherwise generated between the parties. For work performed or expenses incurred that Sponsor is obligated to make payment on, Provider and Principal Investigator will not seek additional reimbursement from another source.

## 9. Confidential Information

A. During and for a period of ten (10) years after the expiration or early termination of this Agreement, Provider and Principal Investigator shall retain in confidence all test articles and proprietary data and/or information obtained from Sponsor, CRO or their representatives or generated pursuant to the Study including, but not limited to, the Protocol, the investigator's brochure, interim results and any other information or material disclosed under confidential disclosure agreements previously entered into between the parties ("Confidential Information"). This restriction shall not apply to Confidential Information that:

- (i) is or becomes public knowledge (through no fault of Provider or Principal Investigator); or
- (ii) is lawfully made available to Provider or Principal Investigator by an independent third party owing no obligation of confidentiality to Sponsor with regard thereto (and such lawful right can be properly demonstrated by Provider or Principal Investigator); or
- (iii) is already in Provider's or Principal Investigator's possession at the time

v souvislosti s ní.

## 8. Náklady a platby

Rozpočet pro Studii je připojen jako Příloha B a začleněn do této Smlouvy odkazem. Obsah rozpočtových formulářů je mezi příslušnými stranami považován za důvěrný a Poskytovatel ani Hlavní zkoušející nebudou mít přístup k rozpočtovému formuláři podepsanému druhou z příslušných stran. Platby stanovené v těchto rozpočtových formulářích jsou příslušnými stranami považovány za přiměřenou odměnu za práci provedenou danou stranou. Platby za služby poskytnuté Poskytovatelem a Hlavním zkoušejícím na základě této Smlouvy (i) představují přiměřenou tržní hodnotu za takové služby, (ii) byly sjednány jako transakce v běžných obchodních vztazích a (iii) nebyly určeny způsobem, který zohledňuje objem nebo hodnotu jakýchkoliv doporučení nebo jakkoliv jinak generovanou obchodní spolupráci mezi stranami. Za vykonanou práci nebo vynaložené výdaje, za něž je Zadavatel povinen provést platbu, nebude Poskytovatel a Hlavní zkoušející požadovat z jakéhokoliv zdroje dodatečnou úhradu.

## 9. Důvěrné informace

A. Během této Smlouvy a po dobu deseti (10) let po uplynutí doby trvání nebo předčasném ukončení této Smlouvy, budou Poskytovatel a Hlavní zkoušející zachovávat důvěrnost všech článků týkajících se hodnocení (*test articles*), údajů pro vnitřní potřebu, a nebo informací získaných od Zadavatele, CRO nebo jejich zástupců nebo vytvořených na základě Studie, a to například včetně Protokolu, souboru informací pro zkoušejícího, předběžných výsledků a jakýchkoli jiných informací nebo materiálů poskytnutých na základě smluv o důvěrném zpřístupnění dříve uzavřených mezi stranami (dále jen „Důvěrné informace“). Toto omezení se nebude týkat Důvěrných informací, jež:

- (i) jsou nebo se stanou veřejně známými (a to nikoli v důsledku zavinění Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího); nebo
- (ii) jsou zpřístupněny Poskytovateli nebo Hlavnímu zkoušejícímu v souladu s právními předpisy třetí stranou bez závazku důvěrnosti vůči Zadavateli s ohledem na tuto Smlouvu (a Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející mohou řádně prokázat takovéto oprávnění); nebo
- (iii) jsou již v držení Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího v době, kdy je

of receipt from Sponsor, CRO or their representatives (and such prior possession can be properly demonstrated by Provider or Principal Investigator); or

- (iv) is published in accordance with the express terms of this Agreement.

B. Provider may disclose Confidential Information to the extent it is required by law, regulation, rule, act or order of any governmental authority or agency. To permit Sponsor an opportunity to intervene by seeking a protective order or other similar order, in order to limit or prevent disclosures of Confidential Information, Provider or Principal Investigator shall immediately notify Sponsor and CRO, in writing, if it is requested by a court order or a governmental authority or agency to disclose Confidential Information in Provider's or Principal Investigator's possession and thereafter Provider or Principal Investigator shall disclose only the minimum Confidential Information required to be disclosed in order to comply, whether or not a protective order or other similar order is obtained by Sponsor.

C. Subject to applicable legal and regulatory requirements, Provider and Principal Investigator agree to promptly return to Sponsor or CRO, upon its request, all Confidential Information obtained from Sponsor or CRO or belonging to Sponsor pursuant to this Agreement; provided, however, that Provider's legal counsel may retain one copy of Confidential Information in a secure location for purposes of identifying Provider's obligations under these confidentiality provisions.

D. Provider and Principal Investigator shall limit disclosure of Confidential Information received hereunder to only those of its Study Staff who are bound by a written agreement with terms equivalent to or more stringent than this Agreement and who are directly involved with the Study and only on a need to know basis. Provider and Principal Investigator shall advise its Study Staff upon disclosure to them of any Confidential Information of the proprietary nature thereof and the terms and conditions of this Agreement and shall use all reasonable safeguards to prevent unauthorized use or disclosure by such Study Staff. Provider and Principal Investigator shall be responsible for any breach of these confidentiality provisions by its Study Staff.

E. Provider and Principal Investigator acknowledge and expressly agree that any disclosure of

získal od Zadavatele, CRO nebo jejich zástupců (a Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející mohou předchozí držení těchto informací řádně prokázat); nebo

- (iv) jsou publikovány v souladu s výslovnými podmínkami této Smlouvy .

B. Poskytovatel je oprávněn zpřístupnit Důvěrné informace v rozsahu požadovém na základě právního předpisu, nařízení, pravidla, jednání nebo příkazu státního orgánu. Aby mohl Zadavatel usilovat o právní ochranu za účelem omezení nebo zabránění zveřejnění Důvěrných informací, oznámí Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející neprodleně Zadavateli a CRO, a to písemnou formou, je-li zveřejnění Důvěrných informací v držení Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího požadováno na základě soudního příkazu nebo vládním úřadem nebo správním úřadem, a následně Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející zpřístupní pouze minimální rozsah Důvěrných informací, jejichž zveřejnění je požadováno, aby tento požadavek splnili, a to bez ohledu na skutečnost, zda Zadavatel získá či nezíská možnost právní ochrany před takovým zveřejněním.

C. Za podmínek platných právních předpisů a regulatorních požadavků Poskytovatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že Zadavateli nebo CRO na jeho žádost vrátí neprodleně veškeré Důvěrné informace, které jim Zadavatel nebo CRO poskytl, nebo které Zadavateli náleží podle této Smlouvy; právní poradce Poskytovatele je však oprávněn ponechat si na bezpečném místě jednu kopii Důvěrných informací za účelem identifikování povinností Poskytovatele na základě těchto ustanovení o důvěrnosti.

D. Poskytovatel a Hlavní zkoušející omezí zveřejnění Důvěrných informací získaných na základě této Smlouvy pouze na ty své členy Studijního personálu, kteří jsou zavázáni písemnou smlouvou k dodržování podmínek rovnocenných nebo přísnějších, než jsou ty stanovené touto Smlouvou a kteří jsou přímo zapojeni do Studie, a to pouze na ty informace, které potřebují znát. Poskytovatel a Hlavní zkoušející budou informovat svůj Studijní personál při poskytnutí Důvěrných informací o interní povaze informací a podmínkách této Smlouvy a použijí veškerá přiměřená ochranná opatření, aby zabránili neautorizovanému využití nebo zveřejnění Studijním personálem. Poskytovatel a Hlavní zkoušející odpovídají za jakékoli porušení ustanovení o důvěrnosti informací Studijním personálem.

E. Poskytovatel a Hlavní zkoušející berou na vědomí a výslovně souhlasí, že jakékoli

Confidential Information in violation of this Agreement would be detrimental to Sponsor's business and cause it irreparable harm and damage. In accordance with applicable law and in addition to any other rights and remedies provided herein, Sponsor shall be entitled to seek equitable relief by way of injunction or otherwise.

F. Provider shall neither disclose to Sponsor nor induce Sponsor to use any secret or confidential information or material belonging to others, including other sponsors of other clinical trials.

#### 10. **Data, Publications and Other Rights**

In recognition of the importance of disseminating information relating to any novel or important observations or results arising from the Study and understanding that such need must be balanced with Sponsor's obligations to maintain control over Confidential Information as well as to comply with appropriate rules and regulations, the parties hereby agree to the following:

A. Principal Investigator and Provider agree that all research data and results generated during the course of the Study shall be the property of Sponsor. Principal Investigator and Provider further agree to execute any documents or undertake any further actions if requested by Sponsor to evidence transfer of title to such data and results.

B. Subject to the terms and conditions of this Agreement, Provider and Principal Investigator have the right to publish or publicly present the results of the Study. Principal Investigator and Provider agree not to publish or publicly present any interim results of the Study. Principal Investigator and Provider further agree to provide forty-five (45) days written notice to Sponsor prior to submission for publication or presentation to permit Sponsor to review drafts of abstracts and manuscripts for publication (including, without limitation, slides and texts of oral or other public presentations and texts of any transmission through any electronic media, e.g. any computer access system such as the Internet, World Wide Web etc., collectively or individually a "Public Presentation") which report any results arising out of the Study. Sponsor shall have the right to review and comment on any Public Presentation.

C. No Public Presentation shall contain any Confidential Information of Sponsor (as defined in Article 9) which for the purposes of this Article 10 shall be deemed to not include the results of the Study

zveřejnění Důvěrných informací v rozporu s touto Smlouvou poškodí podnikatelskou činnost Zadavatele a způsobí mu nenapravitelnou újmu. V souladu s platnými právními předpisy a nad rámec jiných práv a opravných prostředků zde stanovených je Zadavatel oprávněn usilovat o spravedlivý opravný prostředek prostřednictvím předběžného opatření nebo jiným způsobem.

F. Poskytovatel Zadavateli neposkytne, ani jej nebude navádět, aby používal tajné nebo důvěrné informace nebo materiály náležející jiným osobám nebo jiným zadavatelům jiných klinických studií.

#### 10. **Údaje, publikace a další práva**

Uznávající důležitost šíření informací souvisejících s jakýmkoli novým nebo důležitým pozorováním nebo výsledkem vyplývajícím ze Studie a chápající, že takováto potřeba musí být vyvažována se závazky Zadavatele zachovat kontrolu nad Důvěrnými informacemi a dodržovat příslušná pravidla a nařízení, dohodly se tímto smluvní strany následovně:

A. Hlavní zkoušející a Poskytovatel souhlasí, že veškeré výzkumné údaje a výsledky získané v průběhu Studie budou majetkem Zadavatele. Hlavní zkoušející a Poskytovatel dále souhlasí, že vyhotoví jakékoli další dokumenty a uskuteční jakékoli další opatření, pokud bude vyžadováno Zadavatelem za účelem zdokladování převodu práv k těmto údajům a výsledkům.

B. Za podmínek této Smlouvy mají Poskytovatel a Hlavní zkoušející právo zveřejnit či veřejně prezentovat výsledky této Studie. Hlavní zkoušející a Poskytovatel souhlasí, že nezveřejní ani nebudou veřejně publikovat jakékoliv předběžné výsledky této Studie. Hlavní zkoušející a Poskytovatel dále souhlasí, že poskytnou Zadavateli pětadvacetidenní (45) písemné oznámení před předložením materiálů ke zveřejnění či publikaci, aby umožnili Zadavateli provést revizi návrhů výtahů a rukopisů k publikaci (mimo jiné včetně diapozitivů (*slides*) a textů ústních nebo jiných veřejných prezentací a textů pro elektronická média, např. počítačové přístupové systémy jakými jsou Internet, World Wide Web, atd. (dále souhrnně nebo jednotlivě jen „Veřejná prezentace“), které obsahují výsledky vyplývající ze Studie. Zadavatel je oprávněn kontrolovat Veřejné prezentace a podat k nim komentář.

C. Žádná Veřejná prezentace nebude obsahovat Důvěrné informace Zadavatele (definované v Článku 9), což pro účely tohoto Článku 10 znamená, že nebude zahrnovat výsledky Studie nebo data

or data generated pursuant to the Study. If the parties disagree concerning the accuracy and appropriateness of the data analysis and presentation, and/or confidentiality of Sponsor's Confidential Information, Provider and/or Principal Investigator agree to meet with Sponsor's representatives at the clinical Study site or as otherwise agreed, prior to submission of a Public Presentation, for the purpose of making good faith efforts to discuss and resolve any such issues or disagreement. At Sponsor's request, Sponsor shall be acknowledged as one of many or as the sole financial Sponsor, as the case may be, of the Study reported in the Public Presentation.

D. To the extent that the Provider's participation in the Protocol is a part of a multi-center study, Provider and Principal Investigator agree that an initial Public Presentation of their results shall occur only together with the other sites unless specific written permission is obtained in advance from Sponsor for Public Presentation of separate results. Sponsor shall advise as to the implications of timing of any Public Presentation in the event clinical trials are still in progress at sites other than the Provider's and any provider participating in a multi-center study shall follow the Public Presentation review procedures set forth in this Article. Provider and Principal Investigator may publish their results in accordance with this Agreement if a joint publication is not completed within eighteen (18) months after completion of the Study at all Study sites and locking of the database.

E. If Sponsor believes there is patentable subject matter contained in any Public Presentation submitted for review; Sponsor shall promptly identify such subject matter to Provider. If Sponsor requests and at Sponsor's expense, Provider shall use its best efforts to assist Sponsor to file a patent application covering such subject matter with the United States Patent and Trademark Office or through the Patent Cooperation Treaty prior to any publication. Sponsor shall have the right to delay publication or presentation of any Public Presentation for a period not to exceed ninety (90) days after the initial review period if publication or presentation of such Public Presentation would affect Sponsor's ability to obtain patent protection for any invention.

F. Provider is granted the right, subject to the provisions of this Agreement, to use the results of the Study provided by Provider under this Agreement, including but not limited to, the results of tests and any raw data and statistical data generated therefrom, for its own internal teaching and research purposes.

vytvořená na základě Studie. Jestliže se strany nedohodnou, pokud jde o přesnost a vhodnost analýzy dat a prezentace anebo důvěrný charakter Důvěrných informací Zadavatele, Poskytovatel anebo Hlavní zkoušející souhlasí, že se před předložením Veřejné prezentace setkají se zástupci Zadavatele v místě provádění klinické Studie nebo jiném dohodnutém místě a v dobré víře se pokusí prodiskutovat a vyřešit tyto otázky a nesoulady. Na žádost Zadavatele bude Zadavatel uznán jako jeden z mnoha Zadavatelů nebo jako výhradní financující Zadavatel Studie uvedené ve Veřejné prezentaci.

D. V případě, že účast Poskytovatele na Protokolu je součástí multicentrického klinického hodnocení, Poskytovatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že úvodní Veřejná prezentace jejich výsledků se uskuteční pouze společně s ostatními centry, ledaže Zadavatel poskytne předem zvláštní písemné povolení k uskutečnění Veřejné prezentace samostatných výsledků. Zadavatel bude informovat o časových aspektech jakékoliv Veřejné prezentace v případě, že klinická hodnocení stále probíhají na místech, která nejsou součástí Poskytovatele, a všichni poskytovatelé účastníci se multicentrické studie jsou povinni dodržovat postupy pro Veřejné prezentace stanovené v tomto Článku. Poskytovatel a Hlavní zkoušející jsou oprávněni publikovat své výsledky v souladu s touto Smlouvou, pokud nebude dokončena společná publikace do osmnácti (18) měsíců po ukončení této Studie na všech místech, kde je Studie prováděna a po uzavření databáze.

E. Pokud se Zadavatel domnívá, že kterákoli Veřejná prezentace předložená ke kontrole obsahuje patentovatelný předmět, Zadavatel neprodleně uvědomí Poskytovatele o tomto předmětu. Na žádost a náklady Zadavatele vynaloží Poskytovatel své maximální úsilí, aby pomohlo Zadavateli podat přihlášku vynálezu týkající se tohoto předmětu u Patentového úřadu Spojených států amerických, nebo prostřednictvím Smlouvy o spolupráci na patentu (*Patent Cooperation Treaty*) před jakýmkoli zveřejněním. Zadavatel má právo pozdržet zveřejnění nebo prezentaci jakékoliv Veřejné prezentace na dobu nepřesahující devadesát (90) dnů po úvodní kontrole, jestliže zveřejnění nebo prezentace takové Veřejné prezentace by ovlivnila možnost Zadavatele získat patentovou ochranu pro jakýkoliv vynález.

F. Poskytovateli je poskytnuto právo, za podmínek této Smlouvy, využívat výsledky Studie poskytnuté Poskytovatelem podle této Smlouvy, a to například včetně výsledků testů, jakýchkoliv nezpracovaných údajů a statistických dat získaných v této souvislosti, a to pro vlastní výukové a výzkumné účely.



G. The parties acknowledge that this Agreement is a mandatorily published contract pursuant to Act No. 340/2015 Coll. (the Act on the Contract Register). The parties have agreed that publication of this Agreement in the Contract Register pursuant to Section 5 par. 1 of this Act shall be performed by the Provider without undue delay, however not later than 20 days after its conclusion. Without undue delay CRO shall deliver to Provider the Sponsor approved final version of documents (with redaction) which are subject of publication. Neither Sponsor nor Principal Investigator shall be authorized to publish this Agreement, unless Provider does not do it within required deadline (as set forth above). In such a case CRO will take the responsibility for publication and for delivery of confirmation to other parties.

H. The Provider is further obliged to fulfill the conditions necessary for delivery of a confirmation of the publication by the Register administrator also to the other parties.

I. The parties understand that the information constituting business secrets of parties and other information that is not subjected to the obligation of disclosure, is redacted before the Agreement is sent for publication. Therefore, the parties agree that before publication Sponsor and CRO shall ensure protection of personal data (including given name, surname, any type of ID numbers, birthdates, addresses, telephone, bank accounts, etc.) of any individual referred to in the Agreement in accordance with the applicable privacy laws and blind, in particular and if applicable, the number of the Study subjects and planned Study start and completion dates set forth in the Agreement as well as any confidential information of the Sponsor and/or relating to the Study set forth in the Study Protocol and the Study Budget, which form integral parts of the Agreement, and/or in the Sponsor's clinical trial insurance policy (if and insofar as the insurance policy forms part of the Agreement).

## 11. Clinical Supplies

As applicable for the Protocol, Sponsor shall make available sufficient quantities of Study Drug free of charge to carry out the Study, it being understood that Provider and Principal Investigator shall take responsibility for and reasonable steps to maintain appropriate records and assure appropriate supply, handling, storage, distribution and usage of the Study Drug and any other Sponsor or CRO provided materials, including but not limited to equipment, in accordance with the Protocol and any applicable laws and regulations relating thereto. Provider and Principal Investigator will not use for any other purpose or conduct any other research activities with the Study Drug provided under this Agreement or the materials provided under this Agreement than that stated in the

G. Strany berou na vědomí, že tato smlouva musí být dle zákona 340/2015 Sb. (O registru smluv) povinně publikována. Strany souhlasí, že zveřejnění této smlouvy v registru smluv dle sekce 5, odstavec 1 tohoto zákona provede Poskytovatel bez zbytečného odkladu, avšak ne více jak 20 dní po jejím uzavření. CRO poskytne Poskytovateli bez zbytečného odkladu konečnou verzi dokumentů určených ke zveřejnění schválených Zadavatelem (v redigované podobě). Ani Zadavatel ani Hlavní zkoušející nejsou oprávněni zveřejnit tuto smlouvu, pokud tak Poskytovatel neučiní ve stanoveném termínu (jak je uvedeno výše). V takovém případě CRO převzme odpovědnost za zveřejňování a za doručení potvrzení dalším stranám.

H. Poskytovatel je dále povinen splnit podmínky nezbytné pro doručení potvrzení o zveřejnění ze strany správce registru take dalším stranám.

I. Strany rozumí, že informace tvořící obchodní tajemství stran a další informace, které nejsou podrobeny povinnosti zveřejnění, jsou redigovány předtím, než je smlouva odeslána ke zveřejnění. Z tohoto důvodu se strany dohodly, že před zveřejněním musí Zadavatel a CRO zajistit ochranu osobních údajů (zahrnující křestní jméno, příjmení, jakýkoliv typ identifikačních čísel, data narození, adresy, telefonní čísla, bankovní účty, atd.) každého jednotlivce uvedeného ve smlouvě v souladu s platnými zákony na ochranu soukromí a zaslepí, zejména a pokud se týká počtu Subjektů hodnocení, plánovaného data začátku a konce Studie stanovené ve smlouvě, jakož i všechny důvěrné informace Zadavatele a/nebo vztahující se ke Studii uvedené v protokolu studie, a rozpočet studie, které tvoří nedílnou součást smlouvy, a/nebo podmínek pojištění klinických studií Zadavatele (tehdy a do té míry, do jaké jsou podmínky pojištění klinických studií součástí Smlouvy).

## 11. Klinické dodávky

Tak jak se použije pro Protokol, Zadavatel zajistí dostatečné množství Hodnoceného léčivého přípravku zdarma za účelem realizace Studie. Tím je rozuměno, že Poskytovatel a Hlavní zkoušející odpovídají za a přijmou přiměřené kroky k uchování příslušných záznamů a zajistí příslušné dodání, manipulaci, skladování, distribuci a použití Hodnoceného léčiva a jakýchkoliv jiných Zadavatelem nebo CRO poskytnutých materiálů, včetně ale nikoliv pouze zařízení, v souladu s Protokolem a všemi příslušnými platnými právními předpisy týkajícími se těchto činností. Poskytovatel a Hlavní zkoušející nepoužijí za jiným účelem nebo pro uskutečnění jiných výzkumných činností Hodnocené léčivo poskytnuté podle této Smlouvy nebo materiály poskytnuté podle

Protocol. All unused Study Drug and Sponsor or CRO provided materials will be returned to Sponsor or CRO by Provider or Principal Investigator at the conclusion of the Study, or upon earlier termination of this Agreement, unless written authorization to destroy or retain them is given by Sponsor or CRO. If authorization to destroy unused Study Drug or Sponsor or CRO provided material is given, Provider or Principal Investigator shall provide Sponsor or CRO with documentation of the method of destruction. Sponsor shall own all right, title and interest in any and all material purchased or provided at the expense of Sponsor under this Agreement.

Provider and/or Principal Investigator shall secure that the disposing of the Study Drug is in full compliance with the applicable legal regulations and guidelines of good pharmacy practice as laid down in Decree No. 84/2008 Coll. For this purpose Provider and/or Principal Investigator shall enter into a legally binding agreement with an appropriately qualified pharmacist/pharmacist assistant or a pharmacy and/or take any other appropriate measures. In this connection, Provider and/or Principal Investigator shall provide Sponsor or CRO with at least the name and address of the pharmacist/pharmacist assistant or business name and address of the pharmacy, including name of a leading pharmacist, as appropriate, no later than 15 days before the commencement of the Study at the Provider. Sponsor or CRO may use the provided information only for the purpose of the Study.

## 12. **Indemnification and Insurance**

A. Sponsor shall indemnify, defend and hold harmless Provider, its trustees, officers, agents, employees and Principal Investigator, (and any named co-investigator) (collectively "Indemnitees") in accordance with the indemnification letter signed by Sponsor for the Protocol.

B. Notwithstanding the foregoing, Sponsor shall have no indemnification obligation or liability, and Provider hereby acknowledges and agrees that it shall not seek any damages or other compensation from Sponsor, its parent corporation, subsidiaries, affiliates, officers, directors, agents, and employees for loss or damage resulting from:

- (i) failure of Indemnitees to adhere to the terms and provisions of this Agreement, the Protocol or agreed amendments thereto or Sponsor's written recommendations and

této Smlouvy, než jak je stanoveno v Protokolu. Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející vrátí Zadavateli nebo CRO veškeré nevyužitě Hodnocené léčivo a Zadavatelem nebo CRO poskytnutý materiál při ukončení Studie nebo při předčasném ukončení této Smlouvy, ledaže Zadavatel nebo CRO poskytne písemné oprávnění k jejich likvidaci či ponechání. Pokud bude vydáno oprávnění k likvidaci nepoužitého Hodnoceného léčiva nebo Zadavatelem nebo CRO poskytnutého materiálu, poskytne Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející Zadavateli nebo CRO dokumentaci způsobu jejich likvidace. Zadavatel je držitelem veškerých práv, titulů a nároků k jakémukoliv materiálu zakoupenému nebo poskytnutému na náklady Zadavatele na základě této Smlouvy.

Poskytovatel a/nebo Hlavní zkoušející zajistí, že nakládání s Hodnoceným léčivým přípravkem bude plně v souladu s příslušnými právními předpisy a směrnicemi pro správnou lékárenskou praxi, jak je tato stanovena vyhláškou č. 84/2008 Sb. Za tímto účelem Poskytovatel a/nebo Hlavní zkoušející uzavře právně závaznou smlouvu s náležitě kvalifikovaným farmaceutem/farmaceutickým asistentem nebo lékárnou a/nebo přijme jiná vhodná opatření. V této souvislosti je Poskytovatel a/nebo Hlavní zkoušející povinen sdělit Zadavateli nebo CRO alespoň jméno a adresu bydliště farmaceuta/farmaceutického asistenta nebo název a adresu lékárny, včetně jména vedoucího lékárníka, a to nejpozději 15 dnů před zahájením Studie u Poskytovatele. Zadavatel nebo CRO smí použít sdělené informace pouze pro účely Studie.

## 12. **Odškodnění a pojištění**

A. Zadavatel odškodní, bude hájit a kryt Poskytovatele, jeho správce, funkcionáře, zástupce, zaměstnance a Hlavního zkoušejícího (a všechny jmenované zkoušející) (společně „Odškodňovaní“) v souladě se Závazkem odškodnění podepsaným Zadavatelem pro Protokol.

B. Bez ohledu na výše uvedené, Zadavatel nebude mít žádnou povinnost nebo odpovědnost poskytnout odškodnění a Poskytovatel tímto uznává a souhlasí, že nebude vymáhat žádnou náhradu škody nebo jinou kompenzaci od Zadavatele, jeho mateřské společnosti, dceřiné společnosti, přidružené společnosti, funkcionářů, členů představenstva, zástupců a zaměstnanců za veškeré ztráty a škody vyplývající z:

- (i) porušení povinnosti Odškodňovaných dodržovat podmínky a ustanovení této Smlouvy, Protokolu nebo jeho sjednaných doplňků, nebo písemná doporučení a instrukce Zadavatele

instructions relative to the administration and use of any drug substances involved in the Study, including, but not limited to, the Study Drug, any comparative drug and any placebo;

- (ii) failure of Indemnites to comply with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice;
- (iii) failure of Indemnites to render professional service or to conduct the Study in a normal, prudent manner; or
- (iv) negligent act or omission or willful misconduct by Indemnites related to the performance of services under this Agreement.

C. The Provider declares insurance coverage as required by applicable law covering liability for damage associated with health care provided and shall maintain this insurance active through the entire duration of the Study. Upon request of Sponsor, copies of certificates evidencing such insurance coverage will be made available to Sponsor. Provider and/or Principal Investigator shall provide thirty (30) days' prior written notice to Sponsor or CRO in the event of cancellation or any material change in such insurance. To exclude any doubt, it is understood that the Insurance contract of the Institution is not Insurance contract for the Study.

D. Sponsor ensures that prior to the commencement of the Study, a liability insurance policy for damages pursuant to §52 paragraph 3 (f) of the Act on Pharmaceuticals and other applicable regulations is in place for the Sponsor and the Investigator, accordingly covering damages in the event of the death or other injury of a Study subject occurring as a result of the implementation of the Study in accordance with the Protocol.. Copy of such insurance is attached to the Agreement as Exhibit H.

### 13. Inventions and Patents

The sole and exclusive right to any inventions, discoveries or innovations, whether patentable or not,

týkající se podávání a užívání kterékoliv léčivé látky zahrnuté v rámci této Studie, a to například včetně Hodnoceného léčivého prostředku, jakéhokoli srovnávacího léčiva nebo placeba;

- (ii) porušení povinnosti Odškodňovaných jednat v souladu s příslušnými právními předpisy a nařízeními, včetně Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků Správná klinická praxe: Konsolidovaná směrnice a dalšími obecně akceptovanými zásadami správné klinické praxe;
- (iii) porušení povinností Odškodňovaných poskytovat profesionální služby nebo provést Studii běžným, obezřetným způsobem; nebo
- (iv) nedbalostní jednání, opomenutí nebo úmyslné nesprávné chování Odškodňovaných v souvislosti s plněním služeb na základě této Smlouvy.

C. Poskytovatel prohlašuje, že pojištění, tak jak to vyžadují platné zákony týkající se odpovědnosti za škodu v souvislosti s poskytováním zdravotní péče, je zabezpečené a že toto pojištění bude udržovat v platnosti po celou dobu trvání Studie. Na žádost Zadavatele, předloží kopie osvědčení prokazující existenci tohoto pojištění a tyto zpřístupní Zadavateli. V případě zrušení anebo jakékoli podstatné změny v tomto pojištění Poskytovatel a/nebo Hlavní zkoušející doručí Zadavateli nebo CRO písemné oznámení třicet (30) dní předem. Pro vyloučení všech pochybností se rozumí, že pojistná smlouva Instituce není pojistnou smlouvou pro klinické hodnocení.

D. Zadavatel zajistí, že před zahájením Studie bude pro něho jako Zadavatele a Hlavního zkoušejícího uzavřeno pojištění odpovědnosti za škodu ve smyslu § 52 odst. 3 písm. f) zákona o léčivech a dalších platných předpisů, které bude pokrývat odškodnění v případě smrti nebo jiného zranění subjektů hodnocení vyskytnoucí se v důsledku provádění Studie v souladu s Protokolem. Kopie takového pojištění je přílohou H této smlouvy.

### 13. Vynálezy a patenty

Výhradní a exkluzivní právo na veškeré vynálezy, objevy nebo inovace, ať patentovatelné či

arising from the performance of the Protocol and Study under this Agreement, or otherwise arising out of use, misuse or modification of the Study Drug provided under this Agreement (the "Inventions"), shall be the property of the Sponsor. Provider or Principal Investigator will promptly notify Sponsor in writing of any such Inventions, and at Sponsor's request and expense Provider and Principal Investigator will cause to be assigned to Sponsor all right, title and interest in and to any such Inventions and provide reasonable assistance to obtain patents, including causing the execution of any invention assignment or other documents.

#### 14. **Notice**

Whenever any notice is to be given hereunder, it shall be in writing and commercial overnight carrier (return receipt requested) or personally delivered to the appropriate party at the address indicated below, or at such other place or places as either party may designate in a written notice to the other. Notice shall be deemed to have been received upon receipt.

To Provider: Thomayerova nemocnice, Vídeňská  
800, 140 59 Praha 4, Czech Republic  
Attn.: XXX

To Principal Investigator: XXX

To CRO: COVANCE, INC. 206 Carnegie  
Center Princeton NJ, 08540 USA  
Attn.: XXX

To Sponsor: MERCK SHARP & DOHME  
CORP., 1 Merck Drive, Whitehouse Station, New  
Jersey 08889 USA  
Attn.: XXX

#### 15. **Assignment**

The rights and obligations of Provider and Principal Investigator under this Agreement may not be assigned or subcontracted to others without Sponsor's or CRO's prior written consent and any attempted assignment or delegation in violation hereof shall be void. Provider and Principal Investigator shall ensure that all third parties who provide services on behalf of Provider or Principal Investigator comply with the terms and conditions of this Agreement. Sponsor may assign its rights and obligations under this Agreement to an affiliated company without the prior consent of

nikoli, vyplývající z provádění Protokolu a Studie na základě této Smlouvy nebo jinak vyplývající z užívání, nesprávného užívání nebo modifikací Hodnoceného léčiva podle této Smlouvy (dále jen „Vynálezy“), bude majetkem Zadavatele. Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející neprodleně písemně uvědomí Zadavatele o všech takových Vynálezech a na žádost a náklady Zadavatele Poskytovatel a Hlavní zkoušející zajistí, aby byla na Zadavatele převedena veškerá práva, tituly a nároky k těmto Vynálezům a poskytne přiměřenou spolupráci při získávání patentů, včetně vyhotovení postupních listin na vynálezy nebo jiné dokumenty.

#### 14. **Oznámení**

Jakékoli oznámení na základě této Smlouvy bude učiněno v písemné formě a doručeno kurýrní službou (nezbytně s doručenkou) nebo osobně příslušné straně na níže uvedenou adresu, nebo na takové jiné místo či místa, které může kterákoliv strana označit v písemném oznámení druhé smluvní straně. Oznámení bude považováno za doručené při přijetí.

Pro Poskytovatele: Thomayerova  
nemocnice, Vídeňská  
800, 140 59 Praha 4,  
Česká republika K rukám  
XXX

Pro Hlavního zkoušejícího: XXX

Pro CRO: COVANCE, INC. 206  
Carnegie Center Princeton NJ, 08540  
USA  
Attn.: XXX

Pro Zadavatele: MERCK SHARP &  
DOHME CORP., 1  
Merck Drive,  
Whitehouse Station, New  
Jersey 08889 USA  
K rukám: XXX

#### 15. **Převod (postoupení)**

Práva a povinnosti Poskytovatele a Hlavního zkoušejícího podle této Smlouvy nesmí být postoupeny nebo sub-kontraktovány dalším osobám bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele nebo CRO a jakákoliv snaha o převod nebo přenesení při porušení tohoto ustanovení bude neplatné. Poskytovatel a Hlavní zkoušející zajistí, že veškeré třetí osoby poskytující služby v zastoupení Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího vyhovují náležitostem a podmínkám této Smlouvy. Zadavatel je oprávněn převést práva a povinnosti plynoucí z této

Provider or Principal Investigator (about which will inform the Provider). Notwithstanding any such assignment by Sponsor, Sponsor shall remain liable for all of its obligations under this Agreement. CRO may assign this Agreement to Sponsor without the prior consent of Provider or Principal Investigator. Sponsor is a third party beneficiary of CRO's rights under this Agreement and is entitled to share equally with CRO in the ability to exercise such rights.

#### 16. Applicable Law

A. This Agreement shall be construed in accordance with the laws of the Czech Republic.

B. The Contractual Parties undertake to settle any possible differences or disputes resulting from this Agreement preferably in an amicable manner. Should an amicable solution not be attainable, any conceivable disputes resulting from this Agreement shall be resolved by ordinary courts of the Czech Republic.

In the event of discrepancy between English and Czech version of this Agreement, the Czech version shall prevail and be decisive.

#### 17. Publicity

No party shall use the name of another party (or the name of Sponsor or any division or affiliated companies) for promotional purposes without the prior written consent of the party whose name is proposed to be used. Except for Public Presentations under Article 10, no news release, publicity or other public announcement, either written or oral, regarding this Agreement or performance hereunder or results arising from the Study, shall be made by Provider or Principal Investigator without the prior written approval of Sponsor.

#### 18. Independent Contractor

It is agreed by the parties that Provider and Principal Investigator are acting in the capacity of independent contractors hereunder and not as employees, agents or joint venturers of or with Sponsor or CRO. Neither Provider nor Principal Investigator shall have any authority to represent, bind or act on behalf of Sponsor or CRO.

#### 19. Agreement Modifications

Neither this Agreement nor the Protocol may be altered, amended or modified except by written document signed by the parties.

Smlouvy na přidruženou společnost bez předchozího souhlasu Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího (o této skutečnosti bude Poskytovatele informovat). Bez ohledu na jakýkoliv takový převod Zadavatelem, tento bude nadále odpovědný za všechny své závazky vyplývající z této Smlouvy. CRO je oprávněno převést tuto Smlouvu na Zadavatele bez předchozího souhlasu Poskytovatele nebo Hlavního zkoušejícího. Zadavatel je třetí osobou oprávněnou z práv CRO podle této Smlouvy a je oprávněn podílet se na uplatňování těchto práv stejným poměrem jako CRO.

#### 16. Rozhodné právo

A. Tato Smlouva se řídí právním řádem České republiky.

B. Strany se zavazují řešit všechny případné rozpory nebo spory vyplývající z této Smlouvy přednostně smírným způsobem. Pokud by nebylo možné dosáhnout smírného řešení, budou všechny případné spory vyplývající z této Smlouvy řešeny příslušnými soudy České republiky.

V případě rozporu mezi anglickou a českou verzí této smlouvy má přednost a je rozhodující verze česká.

#### 17. Publicita

Žádná strana nepoužije označení druhé strany (nebo označení Zadavatele nebo kterékoli divize nebo přidružené společnosti) k propagačním účelům bez předchozího písemného souhlasu té strany, jejíž označení má být použito. S výjimkou Veřejných prezentací podle Článku 10 neučiní Poskytovatel nebo Hlavní zkoušející bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele žádné tiskové prohlášení, zveřejnění nebo jiné veřejné prohlášení, ať písemné nebo ústní, týkající se této Smlouvy nebo plnění na základě této Smlouvy nebo výsledků vyplývajících ze Studie.

#### 18. Nezávislé smluvní strany

Strany se dohodly, že Poskytovatel a Hlavní zkoušející jednájí podle této Smlouvy jako nezávislé smluvní strany a nikoli jako zaměstnanci, zástupci či společné podniky Zadavatele nebo CRO. Poskytovatel ani Hlavní zkoušející nemají jakoukoliv pravomoc zastupovat Zadavatele nebo CRO, zavazovat jej či jednat v jeho zastoupení.

#### 19. Změny Smlouvy

Smlouva ani Protokol nemůže být měněn, doplněn nebo modifikován jiným způsobem než na základě písemného dokumentu podepsaného smluvními stranami.

## 20. Severability

If any term or condition of this Agreement, the deletion of which would not adversely affect the receipt of any material benefit by a party hereunder, shall be held illegal, invalid or unenforceable, the remaining terms and conditions of this Agreement shall not be affected thereby and such terms and conditions shall be valid and enforceable to the fullest extent permitted by law.

## 21. No Waiver

Failure on the part of a party to exercise or enforce any right conferred upon it hereunder shall not be deemed to be a waiver of any such right nor operate to bar the exercise or enforcement thereof at any time or times thereafter.

## 22. Combating Bribery of Public Officials

Provider and Principal Investigator agree that they will not make any payment, either directly or indirectly, of money or other assets (collectively "Payment") to any Government Official (as defined below) if such Payment is for the purpose of influencing decisions or actions with respect to the subject matter of this Agreement or any other aspect of Sponsor's business. "Government Official" means (i) any officer or employee of a government, or of a public international organization, (ii) any person acting in an official capacity for or on behalf of any such government or public international organization, and (iii) any official of a political party or candidate for political office. Provider will report any violation of the requirements of this Article to Sponsor immediately and agrees to make all relevant records and other documentation relating to a violation available for Sponsor and its representatives review.

## 23. Force Majeure

Noncompliance by a party with the obligations of this Agreement due to force majeure, (laws or regulations of any government, war, civil commotion, destruction of production facilities and materials, fire, flood, earthquake or storm, labor disturbances, shortage of materials, failure of public utilities or common carriers), or any other causes beyond the reasonable control of the applicable party, shall not constitute breach of this Agreement and such party shall be excused from performance hereunder to the extent and for the duration of such prevention, provided it first notifies the other party(ies) in writing of such prevention and that it uses its best efforts to cause the event of the force majeure to terminate, be cured or

## 20. Oddělitelnost

Pokud bude kterékoliv ustanovení nebo podmínka ve Smlouvě, jejíž vypuštění nepříznivě neovlivní přijetí významné výhody stranou této Smlouvy, považována za protiprávní, neplatnou nebo nevynutitelnou, nebudou tímto zbývající ustanovení a podmínky v této Smlouvě ovlivněny a zůstanou platnými a vynutitelnými v nejširším rozsahu povoleným právními předpisy.

## 21. Nevzdání se práva

Neuplatnění nebo nevynucení kteroukoliv ze stran jakéhokoli práva jí poskytnutého nebude považováno za vzdání se takového práva, ani nebude představovat zákaz uplatnit nebo vynutit takové právo kdykoliv později.

## 22. Boj proti korupci Veřejných funkcionářů

Poskytovatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že neprovedou jakoukoliv výplatu, přímo nebo nepřímo, peněžních prostředků nebo jiných majetkových hodnot (společně „Platba“) jakémukoliv Veřejnému funkcionáři (jak je tento definován níže), jestliže je taková Platba činěna za účelem ovlivnění rozhodování nebo jednání vztahujícímu se k předmětu této Smlouvy nebo jakémukoliv jinému aspektu podnikatelské činnosti Zadavatele. Termínem „Veřejný funkcionář“ se rozumí (i) jakýkoliv funkcionář nebo zaměstnanec vládní nebo veřejné mezinárodní organizace, (ii) jakákoliv osoba jednající v úředním postavení pro nebo v zastoupení jakékoliv vládní nebo veřejné mezinárodní organizace a (iii) jakýkoliv funkcionář politické strany nebo kandidát politického úřadu. Poskytovatel neprodleně oznámí jakékoliv porušení požadavků obsažených v tomto Článku Zadavateli a souhlasí s tím, že zpřístupní Zadavateli a jeho zástupcům ke kontrole veškeré relevantní záznamy a další dokumentaci týkající se porušení.

## 23. Vyšší moc

Neplnění závazků této Smlouvy jednou ze stran z důvodu vyšší moci, (právní předpisy nebo nařízení jakéhokoliv státu, válka, občanské nepokoje, zničení výrobních zařízení a materiálů, požár, povodeň, zemětřesení nebo bouře, pracovní nepokoje, nedostatek materiálu, výpadek veřejných služeb nebo veřejných dopravců), nebo jakýchkoli jiných příčin mimo rámec přiměřené kontroly příslušné strany, nebude představovat porušení této Smlouvy a tato strana nebude povinna plnit na základě této Smlouvy v rozsahu a po dobu nemožnosti plnit za předpokladu, že nejprve písemně uvědomí druhou stranu (strany) o nemožnosti plnění a že vynaloží maximální úsilí, aby

otherwise ended.

*[The following space intentionally left blank.]*

zajistila ukončení události vyšší moci, její nápravu  
nebo jiné ukončení.

*[Následující místo je záměrně ponecháno prázdné]*

## 24. Entire Understanding

This Agreement, including any exhibits and schedules hereto, constitutes the entire agreement between the parties with respect to the subject matter hereof. This Agreement supersedes and cancels all previous agreements among the parties, written and oral in respect of the subject matter hereof. In the event of any inconsistency between this Agreement and the attached Protocol XXX (Exhibit A), the terms of the Protocol shall have precedence with respect to Study subject care matters and the terms of this Agreement shall have precedence with respect to all other matters.

CRO and Sponsor through CRO declare that, in the connection with the Study which is the subject of this Agreement, they have not entered into and do not enter into any other agreement (governing their mutual rights and obligations without the involvement of the Provider) with Principal Investigator or sub-investigator. If such entering into Agreement occurs, it will be considered as a breach of Agreement as per paragraph 6 B of this Agreement.

Following Exhibits are integral part of this Agreement:

Exhibit A - protocol  
Exhibit B – payment terms  
Exhibit C – Permission of SÚKL  
Exhibit D – Approval of Ethics Committee  
Exhibit E – template of informed consent form  
Exhibit F - Mandate from the SPONSOR for the CRO and empowerment of person signing on behalf of CRO Research  
Exhibit G – Certificate of Incorporation of CRO  
Exhibit H – copy of insurance certificate

IN WITNESS WHEREOF, the parties have caused this Agreement to be executed, by duly authorized representatives, as of the last date written below.

THOMAYEROVA NEMOCNICE

BY/ PODPIS \_\_\_\_\_

NAME/ JMÉNO doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.

TITLE/ TITUL ředitel

DATE/ DATUM \_\_\_\_\_

## 24. Úplnost smlouvy

Tato Smlouva včetně jejích příloh a dodatků představuje úplnou dohodu mezi stranami s ohledem na předmět této Smlouvy. Tato Smlouva nahrazuje a ruší všechny předchozí smlouvy uzavřené mezi stranami, písemné nebo ústní, týkající se předmětu této Smlouvy. V případě jakékoli nesrovnalosti mezi touto Smlouvou a připojeným Protokolem XXX (Příloha A), budou určující podmínky Protokolu, pokud jde o záležitosti péče o Subjekty hodnocení, zatímco podmínky této Smlouvy budou určující ve všech ostatních záležitostech.

CRO a Zadavatel prostřednictvím CRO prohlašují, že v souvislosti se Studií, která je předmětem této Smlouvy, neuzavřeli a neuzavřou bez účasti Poskytovatele s Hlavním zkoušejícím či Spoluzkoušejícími žádnou další smlouvu (upravující jejich vzájemná práva a povinnosti). Pokud by k takovému uzavření došlo, bude to považováno za porušení smlouvy dle odstavce 6 B této Smlouvy.

Nedílnou součástí této smlouvy jsou následující přílohy:

Příloha A – protokol  
Příloha B – platební podmínky  
Příloha C – povolení SÚKL  
Příloha D – souhlasné stanovisko etické komise  
Příloha E – vzor formuláře informovaného souhlasu  
Příloha F – pověření zadavatele pro CRO a zplnomocnění osoby podepisující za CRO Research  
Příloha G – výpis CRO z OR  
Příloha H – kopie pojistného certifikátu

NA DŮKAZ TOHO smluvní strany zajistily, aby tato Smlouva byla podepsána jejich řádně oprávněnými zástupci a takto uzavřena k poslednímu z níže uvedených dat.

COVANCE INC

BY/ PODPIS \_\_\_\_\_

NAME/ JMÉNO XXX

TITLE/ TITUL XXX

DATE/ DATUM \_\_\_\_\_



I have read and agree with the terms of this Agreement, including the Protocol, and that I will act and perform my duties in the Study in accordance therewith, including but not limited to the assignment to Sponsor of any proprietary rights relating to the Study results that I may otherwise have according to law. I hereby also confirm that I agree to the processing, transfer and export of my personal data as described in this Agreement or the Protocol.

Seznámil jsem se a souhlasím s podmínkami této Smlouvy, včetně Protokolu, a budu jednat a vykonávat své povinnosti v rámci Studie v souladu s těmito podmínkami, a to například včetně postoupení jakýchkoliv majetkových práv Zadavateli týkajících se výsledků Studie, které by mně mohly náležet v souladu s právními předpisy. Tímto potvrzuji, že souhlasím se zpracováním, předáváním a poskytováním mých osobních údajů do zahraničí tak, jak jsou uvedeny v této Smlouvě nebo Protokolu.

\_\_\_\_\_

XXX

Principal Investigator/ Hlavní zkoušející

DATE/ DATUM \_\_\_\_\_

Version Date: 09Nov2012

EXHIBIT A

PŘÍLOHA A

EXHIBIT B

PŘÍLOHA B

FINAL TOTAL

TOTAL Section A + Section B - Screen Failure + Section C - Total Patient Budget	
Maximum Total AVAILABLE patient budget based on the assumption that XXX patients will complete all study visits (Sections A - Procedures + Section B - Screen Failures + Section C - Site Costs)	8,784,685.00

KONEČNÝ  
SOUČET

CELKEM část A + část B – nezdařený screening + část C – celkový rozpočet na pacienta	
Maximální součet K DISPOZICI na pacienta ze předpokladu, že XXX pacientů dokončí všechny studijní návštěvy (Část A - Postupy + Část B - Nezdařené screeniny + Část C - Náklady pracoviště)	8,784,685.00

EXHIBIT C

PŘÍLOHA C

EXHIBIT D

PŘÍLOHA D

EXHIBIT E

PŘÍLOHA E



EXHIBIT F

PŘÍLOHA F

EXHIBIT G

PŘÍLOHA G

EXHIBIT H

PŘÍLOHA H