

CLINICAL SITE AGREEMENT**SMLOUVA O PROVEDENÍ A
ZDOKUMENTOVÁNÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ**

Protocol No.: 1199.13 (“the **Protocol**”)
“ Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (“**the Study**”)

Protokol č.: 1199.13 (“**Protokol**”)
“3. fáze multicentrického, randomizovaného, dvojité zaslepeného klinického hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku BIBF 1120 podávaného perorálně spolu se standardní terapií docetaxelem ve srovnání s placebem podávaným spolu se standardní terapií docetaxelem u pacientů s nemalobuněčnou rakovinou plic stupně IIIB/IV nebo při recidivě po neúspěšné chemoterapii první linie” (“**Klinické hodnocení**”)

“ BIBF 1120” (“**the Study Drug**”)
concluded by and between:

BIBF 1120 (“**Studijní lék**”)
uzavřená mezi:

Boehringer Ingelheim International GmbH,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Germany

hereinafter referred to as the “SPONSOR”,

dále jen “ZADAVATEL”,

Represented, pursuant to the power of attorney dated 8.7.2008, by:

Zastoupený na základě plné moci ze dne 8.7.2008 společností:

PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
Na Viničních horách 1833/22
160 00 Praha 6
Česká republika
IČ:27160360
DIČ:CZ27160360

acting on behalf and in favour of the SPONSOR,

jednající jménem a ve prospěch ZADAVATELE

Represented, pursuant to the power of attorney by, hereinafter referred to as “PAREXEL”,

a zastoupenou na základě plné moci, dále jen “PAREXEL”,

and

A

Oblastní nemocnice Příbram a.s.
Podbrdská 269
261 01 Příbram
Česká republika
IČO: 27085031
DIČ: CZ27085031

Represented by Director MUDr.Stanislav
Holobrada , hereinafter referred to as the
“**Institution**”,
and

Czech republic

Hereinafter “**Principal Investigator**”

Zastoupené ředitelem MUDr.Stanislavem
Holobradou, dále jen “**Zdravotnické zařízení**”,

A
Česká republika

dále jen “**Hlavní zkoušející**”

(1) **Whereas**,The SPONSOR is in the business of
innovating, making, selling and distributing
pharmaceuticals;

(2) **Whereas**, PAREXEL is acting on behalf of
SPONSOR as a clinical research organization to
arrange and administer a multi-centre study to
clinically evaluate the Study Drug and has
entered into an agreement with the SPONSOR
concerning the management, funding and
administration of the Study;

(3) **Whereas**, Institution and Principal
Investigator have each reviewed sufficient
information regarding SPONSOR’s Study Drug,
the Protocol for the Study and the investigator
brochure to evaluate their interest in participating
in the Study and each desires to participate in the
Study as more particularly described in this
Agreement. In this Agreement, Institution and
Principal Investigator may sometimes be referred to
individually or, at other times, referred to
collectively as “**the Site**”.

(4) **Whereas**, the Principal Investigator is
employed by the Institution and the Institution, as
employer, shall hereby in accordance with
Section 304, paragraph 1 of Act No. 262/2006
Coll, consent to the Principal Investigator
conducting the Study according to this Agreement

(1) **Vzhledem k tomu, že** ZADAVATEL podniká
v oblasti vývoje, výroby, prodeje a distribuce
léčiv;

(2) **Vzhledem k tomu, že** při organizování a
řízení Klinického hodnocení prováděného na více
pracovištích a směřujícího k vyhodnocení
Studijního léku PAREXEL jedná jménem
ZADAVATELE jako smluvní výzkumná
organizace a uzavřel se ZADAVATELEM
dohodu týkající se řízení, financování a správy
Klinického hodnocení;

(3) **Vzhledem k tomu, že** Zdravotnické zařízení a
Hlavní zkoušející si každý za sebe prostudovali
dostatečné množství informací týkajících se
Studijního léku ZADAVATELE, Protokol
Klinického hodnocení a soubor informací pro
zkoušejícího, aby tak mohli zhodnotit svůj zájem
o účast při provádění Klinického hodnocení, a
každá z těchto stran má zájem se na Klinickém
hodnocení podílet způsobem, který je podrobněji
popsán v této Smlouvě. V této Smlouvě se
Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející mohou
označovat jednotlivě, nebo společně jako
“**Pracoviště**”.

(4) **Vzhledem k tomu, že** Hlavní zkoušející
je zaměstnancem Zdravotnického zařízení,
souhlasí tímto Zdravotnické zařízení jako
zaměstnavatel v souladu s ustanovením §304
odst. 1 zákona č. 262/2006 Sb., zákoníku práce,

upon his sole responsibility and for a separate fee from PAREXEL.

aby Hlavní zkoušející provedl na vlastní odpovědnost a za samostatnou odměnu od společnosti PAREXEL Klinické hodnocení dle této smlouvy.

(5) SPONSOR, PAREXEL, Institution and Principal Investigator understand and acknowledge that time is of the essence in starting and completing the Study and agree to complete the Study within the timeframes required by SPONSOR.

The parties intend to participate in the Study by rendering their services and agree to the following:

Section 1. Study Protocol

The nature and scope of the Study are described in the Protocol. The Protocol, including any amendments and the investigator site file (ISF), constitutes an integral part of this Agreement (“**this Agreement**”) and shall be valid only upon signature of this Agreement. In case of any inconsistency between this Agreement and the Protocol, this Agreement shall prevail.

Section 2. Rules for the Conduct of the Study

2.1 Regulatory Framework

The parties agree that the Study will be conducted in accordance with:

- the Declaration of the Helsinki World Medical Association Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects including amendments as set out in the Protocol,
- of the "ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, Step 5 (CPMP/ICH/135/95),
- the requirements of the European Medicines Agency (EMA) and the United States Food and Drug Administration (if applicable according to the Protocol), and accordance with general legislation of Czech republic
- the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good

(5) ZADAVATEL, PAREXEL, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že při zahájení a úspěšném provádění Klinického hodnocení hraje čas zásadní úlohu a souhlasí, že Klinické hodnocení dokončí ve lhůtách, jež ZADAVATEL požaduje.

Strany mají v úmyslu zúčastnit se Klinického hodnocení tím, že poskytnou své služby a souhlasí s následujícími podmínkami:

Článek 1. Protokol

Charakter a rozsah Klinického hodnocení jsou popsány v Protokolu. Protokol, včetně veškerých dodatků a složky zkoušejícího (ISF – Investigator Site File), tvoří nedílnou součást této Smlouvy („**tato Smlouva**“) a nabývá platnosti až po jejím podepsání. Vznikne-li mezi touto Smlouvou a Protokolem jakýkoliv rozpor, rozhodující bude tato Smlouva.

Článek 2. Pravidla provádění Klinického hodnocení

2.1 Rámcová právní úprava

Strany souhlasí, že Klinické hodnocení se bude provádět za podmínek a v souladu s/se:

- Helsinskou Deklarací Světové lékařské asociace (Declaration of the Helsinki World Medical Association Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects), včetně dodatků uvedených v Protokolu,
- Pokyny pro správnou klinickou praxi, Krok 5 ("ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, Step 5 (CPMP/ICH/135/95),
- požadavky EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) a FDA (United States Food and Drug Administration), vyžaduje-li tak Protokol, a pokud jsou v souladu se všeobecně závaznými právními předpisy České republiky,
- Směrnicí 2001/20/ES Evropského parlamentu a Rady ze 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států

- clinical practice in the conduct of clinical studies on medicinal products for human use,
- the applicable laws of the Czech Republic, particularly the Pharmaceuticals Act No. 378/2007 Coll. as amended, Decree No. 226/2008 Coll., Act No. 20/1966 Coll. on Health Care, as amended, and the Decree of the Ministry of Health and Ministry of Agriculture No. 86/2008 Coll. stipulating good laboratory practice in pharmaceuticals and health professionals and Act No. 101/2000 Coll. on personal data protection, as amended,
- the Protocol and any specific Study instructions issued by PAREXEL or SPONSOR (“**Instructions**”).

2.2 General Duties and Obligations

The Institution and the Principal Investigator hereby warrant that they have sufficient resources with regard to time, adequate personnel and facilities for the proper and safe performance of the Study. The Principal Investigator will inform PAREXEL about all changes of personnel, facilities and clinical research methods at the Institution that may affect the Study.

In the event Principal Investigator becomes either unwilling or unable to perform the duties required by this Agreement, the Institution or Principal Investigator will inform PAREXEL in writing within 3 days.

Principal Investigator is an employee of the Institution and Institution guarantees the proper performance by the Principal Investigator of all his or her obligations hereunder.

Principal Investigator shall provide PAREXEL with a completed financial disclosure questionnaire as well as current curriculum vitae.

2.3 Ethics Committee/ Review Board / Regulatory Authority Approval / Notifications

PAREXEL shall make the necessary submissions or notifications concerning the Study to the

Study Number:90237

Version

- EU týkajících se zavádění správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků,
- Zákony platnými v České republice, zejména zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb. ve znění pozdějších předpisů, vyhláškou 226/2008 Sb., zákonem č. 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů, vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv a zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů,
- Protokolem a pokyny pro Klinické hodnocení vydanými PAREXELEM nebo ZADAVATELEM (“**Instrukce**”).

2.2 Všeobecné povinnosti a závazky

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející tímto potvrzují, že mají pro účely řádného a bezpečného provádění Klinického hodnocení dostatečné zdroje ve smyslu časové kapacity, kvalifikovaného personálu a vhodného vybavení. Hlavní zkoušející bude PAREXEL informovat o veškerých změnách v personálním zajištění, vybavení a metodách klinického výzkumu ve Zdravotnickém zařízení, které by mohly Klinické hodnocení ovlivnit.

Nebude-li Hlavní zkoušející ochoten nebo schopen vykonávat povinnosti požadované touto Smlouvou, Zdravotnické zařízení nebo Hlavní zkoušející o této skutečnosti do tří dnů písemně uvědomí PAREXEL.

Hlavní zkoušející je zaměstnancem Zdravotnického zařízení a Zdravotnické zařízení se zaručuje, že Hlavní zkoušející bude své závazky dle této Smlouvy řádně plnit.

Hlavní zkoušející poskytne společnosti PAREXEL vyplněný dotazník přiznání finančních vztahů a aktuální životopis.

2.3 Etické komise/ Schválení Státního ústavu pro kontrolu léčiv / Oznámení

V souladu s právními předpisy předloží PAREXEL příslušným etickým komisím a Státnímu ústavu pro

Page 5 (from 26)

regulatory authorities in accordance with local laws. The Study may not commence until the Principal Investigator is informed by PAREXEL in writing that the authorities have given their authorization.

PAREXEL shall provide the Principal Investigator with all documentation required for submission to the ethics committee(s) governing their site. Institution/Principal Investigator shall obtain the written approval of this ethics committee prior to commencement of the Study and shall provide PAREXEL or its designate with the ethics committee's letter of approval and a list of all ethics committee meeting attendees. The Site warrants that any conditions of approval imposed by the ethics committee shall be adhered to.

The Site shall provide any reports/updates required by the ethics committee and shall provide PAREXEL with copies of all documents.

2.4 Subject Information and Informed Consent

The Principal Investigator shall ensure that, prior to the screening and treatment phases of the Study, the nature, significance, implications and risks of the Study are explained in detail to each Study subject. Prior to the subject's enrolment into the Study, the Principal Investigator shall obtain their written, dated and signed informed consent to participate, as well as consent for the confidential disclosure, processing and transfer of necessary documentation of the subject's health and personal data to PAREXEL, SPONSOR, the competent health authorities and other institutions (even if located outside of the European Economic Area), as legally required and in accordance with the standards specified in Section 2.1.

The Principal Investigator shall explain to all subjects the insurance provisions referenced in Section 7.1 of this Agreement.

2.5 Enrolment Period

kontrolu léčiv (dále také jako „SÚKL“) veškeré potřebné informace a oznámení ve vztahu ke Klinickému hodnocení. Dokud PAREXEL Hlavnímu zkoušejícímu písemně neoznámí, že příslušná schválení byla vydána, Klinické hodnocení nesmí být zahájeno.

PAREXEL poskytne Hlavnímu zkoušejícímu veškerou dokumentaci vyžadovanou k předložení žádosti etické komisi (etickým komisím), jež působí na jeho pracovišti. Zdravotnické zařízení/ Hlavní zkoušející obdrží písemný souhlas této etické komise ještě před zahájením Klinického hodnocení a PAREXELu nebo jeho zmocněnci poskytnou potvrzení o schválení ze strany etické komise a seznam jejích členů, kteří se příslušné schůze etické komise zúčastnili. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se zavazují, že veškeré podmínky, které při vyslovení souhlasu etická komise stanovila, budou dodrženy.

Pracoviště poskytne etické komisi veškeré vyžádané zprávy/aktualizované údaje a PAREXELU dodá kopie všech dokumentů.

2.4 Informace pro pacienta a Informovaný souhlas

Hlavní zkoušející zajistí, že před fází skriningu a léčby v rámci Klinického hodnocení bude každému subjektu Klinického hodnocení podrobně vysvětlena podstata, význam, důsledky a rizika Klinického hodnocení. Před zařazením pacienta do Klinického hodnocení získá Hlavní zkoušející jeho písemný Informovaný souhlas s účastí v Klinickém hodnocení opatřený datem a podpisem, dále souhlas s poskytnutím údajů při zachování důvěrnosti a se zpracováním a předáním potřebných dokumentů obsahujících pacientovi osobní údaje a údaje o zdravotním stavu PAREXELU, ZADAVATELI, příslušným zdravotním úřadům a ostatním orgánům (i pokud se nalézají mimo Evropský hospodářský prostor), v souladu s platnými právními předpisy uvedenými v Článku 2.1.

Hlavní zkoušející vysvětlí všem subjektům ustanovení o pojištění uvedené v odstavci 7.1 této Smlouvy.

2.5 Období náboru pacientů

It is planned to conduct the recruitment phase of this multi-centre study from November 2008 to July 2010.

Nábor pacientů pro toto multicentrické Klinické hodnocení je naplánován na období od listopadu 2008 do července 2010.

The Principal Investigator is aware that for this multicentre Study, competitive recruitment will apply. Should the total number of subjects enrolled in the Study be met prior to the end of the recruitment phase specified here in section 2.5, PAREXEL, on SPONSOR'S behalf, shall have the right to terminate further recruitment and no payment shall be made for any such further subjects.

Hlavní zkoušející bere na vědomí, že nábor pacientů pro toto multicentrické klinické hodnocení bude mezi jednotlivými pracovišti probíhat kompetitivním způsobem. Bude-li celkového počtu pacientů zařazených do Klinického hodnocení na všech pracovištích dosaženo dříve, než se plánuje ukončení náboru pacientů dle článku 2.5, PAREXEL je oprávněn jménem ZADAVATELE další nábor pacientů ukončit. Zařazení dalších pacientů se pak již proplácet nebude.

2.6 Study Documents and Drug Supplies

SPONSOR or the SPONSOR's designee shall ensure appropriate and timely supply of the documents and Study Drugs necessary for the performance of the Study. For the return of the unused Study Drug and trial-related supplies following completion of the Study, the Site shall adhere to the instructions outlined in the Protocol and/or the ISF..

The Institution and the Principal Investigator hereby warrant that they shall:

- a) account for all clinical supplies (including the Study Drug) provided by SPONSOR or PAREXEL and keep a written inventory of any clinical supplies and equipment supplied by SPONSOR or PAREXEL according to guidelines provided by the SPONSOR;
- b) use Study Drug solely for the Study, documenting each dispensing and to return all unused clinical (except in case local destruction was agreed on and documented – see art. e) below) or other supplies provided by SPONSOR or PAREXEL within 60 days upon conclusion of the Study;
- c) retain all necessary records and documents about the Study as required by applicable regulatory requirements, this Agreement, and/or the Protocol;
- d) if applicable, store emergency code-break information envelopes in a safe place ensuring that they are accessible if necessary, and to return each of them, used or unused;
- e) perform/ensure safe liquidation/disposal of unused Study Drug (as hazardous waste) in

2.6 Dokumenty Klinického hodnocení a dodávky léků

ZADAVATEL nebo jím určený zástupce zajistí přiměřené a včasné dodání dokumentů a Studijních léků nezbytných pro provedení Klinického hodnocení. Nespotřebované studijní léky a materiál související s Klinickým hodnocením vrátí Pracoviště po ukončení Klinického hodnocení podle pokynů uvedených v Protokolu anebo ISF.

Hlavní zkoušející a Zdravotnické zařízení se tímto zavazují, že:

- A. budou odpovídat za veškerý klinický materiál (včetně Studijního léku) poskytnutý ZADAVATELEM nebo PAREXELEM a vést písemný inventář veškerého klinického materiálu a vybavení dodaného ZADAVATELEM nebo PAREXELEM v souladu s pokyny ZADAVATELE;
- B. budou Studijní lék používat výhradně pro účely Klinického hodnocení a dokumentovat každý jeho výdej a veškerý nepoužitý klinický (nebylo-li smlouveno a zdokumentováno provedení likvidace v místě – viz bod E. níže) a ostatní materiál poskytnutý ZADAVATELEM nebo PAREXELEM vrátí do 60 dnů od ukončení Klinického hodnocení;
- C. veškeré potřebné záznamy a dokumenty o Klinickém hodnocení uchovávají v souladu s platnou právní úpravou, touto Smlouvou a/nebo Protokolem;
- D. případně uchovávají pohotovostní obálky pro

accordance with the applicable laws, if requested to do so by the SPONSOR.

případ nouze na bezpečném místě, zajistí jejich dostupnost v případě potřeby a každou z nich vrátí bez ohledu na to, zda byla použita či nikoliv;

- E. na žádost ZADAVATELE provedou/zajistí likvidaci Studijního léku jako nebezpečného odpadu v souladu s právními předpisy.

2.7 Adverse Events

The Principal Investigator is obliged to document all adverse events in accordance with the Protocol and to notify and report all serious adverse events according to the procedure specified in the Protocol or Instructions.

Principal Investigator shall comply with all national and local requirements to notify the pertinent ethics committee or regulatory authorities of adverse events.

2.8 Remote Data Capture (RDC)

If RDC is used for this Study, the Site will either use its own computers to enter the data or it will be loaned a notebook computer to enter data for this Study. SPONSOR has contracted with a vendor to help determine whether SPONSOR should supply the Site with a notebook computer for use in this Study or whether the Site can use its own equipment. This vendor is also contracted to supply the Site with the equipment, help maintain it and collect it at the end of the Study.

If SPONSOR supplies the Site with a notebook computer:

- the Site understands it must be kept in a secure place when not in use and must be protected from theft and/or damage.
- the Site understands it may only be used for the prescribed purpose, which is the transfer of SPONSOR Study data. No additional software may be added to this PC other than what SPONSOR provides or authorizes for use.
- the Site understands and agrees to return all SPONSOR equipment supplied under this Agreement in good working condition at the conclusion of the Study.
- The SPONSOR agrees to bear the cost of returning the above equipment.

Section 3. Documentation and Monitoring

2.7 Nežádoucí příhody

Hlavní zkoušející je povinen zdokumentovat veškeré nežádoucí příhody v souladu s Protokolem a oznámit a zaznamenat veškeré závažné nežádoucí příhody v souladu s postupem uvedeným v Protokolu nebo Instrukcích.

Hlavní zkoušející musí při oznamování nežádoucích příhod příslušné etické komisi nebo SÚKLu respektovat veškeré závazné právní předpisy.

2.8 Dálkové snímání údajů (RDC)

Bude-li se v tomto Klinickém hodnocení používat metoda RDC, Pracoviště použije k zadávání údajů buď vlastní počítače, nebo zapůjčený notebook. ZADAVATEL uzavřel smlouvu s prodejcem, který rozhodne, zda má pro účely Klinického hodnocení ZADAVATEL poskytnout Pracovišti notebook, nebo zda může Pracoviště využít své stávající vybavení. Tento prodejce je také nasmlouván, aby Pracovišti zařízení dodal, pomáhal s jeho údržbou a na konci Klinického hodnocení jej opět převzal.

Pokud ZADAVATEL Pracovišti notebook poskytne:

- Pracoviště bere na vědomí, že není-li užíván, musí být notebook přechováván na bezpečném místě chráněném před krádeží anebo poškozením;
- Pracoviště bere na vědomí, že notebook lze užívat pouze k předepsaným účelům, tedy k převodu údajů ZADAVATELE týkajících se Klinického hodnocení. Do tohoto počítače není dovoleno přidávat jiný software, než jaký poskytne a schválí ZADAVATEL.
- Pracoviště bere na vědomí a souhlasí, že po ukončení Klinického hodnocení vrátí ZADAVATELI veškeré vybavení dodané dle této smlouvy ve stavu, v němž je převzalo, s přihlédnutím k obvyklému opotřebení.
- ZADAVATEL souhlasí, že ponese náklady spojené s vrácením výše uvedeného zařízení.

Článek 3. Dokumentace a monitorování

3.1 Documentation and CRF Handling

The Principal Investigator shall keep all original medical files (paper and print-outs of electronic files) of every subject participating in the Study in addition to the Case Report Forms (CRFs). This medical file will clearly identify each Study subject and where the medical files are the source documents, all entries on the CRFs must be traceable to entries in the medical file. The CRFs must reflect the current status of the Study for the respective subject and be completed and signed promptly by the Principal Investigator or their authorised delegate following a subject visit. The Principal Investigator warrants that all CRFs submitted to PAREXEL or the SPONSOR are true, complete and correct and accurately reflect the results of the Study.

Principal Investigator undertakes, upon request, to provide PAREXEL and SPONSOR and their designees with direct access to all Study-related records, including patient medical files.

3.2 Monitoring

The parties agree to frequent monitoring visits and source data verification to the Site by a monitor appointed by PAREXEL or SPONSOR. The monitor shall visit the Site during the Study to discuss Study progress with the Principal Investigator and other Site personnel who will allow inspection of all Study data including medical files requested by the monitor. The Investigator shall remain responsible for the accurate and complete data entry in the CRFs.

3.3 Audit and Regulatory Inspection

Audits or inspections may be performed during or after completion of the Study, by PAREXEL, SPONSOR or a regulatory authority. In the event that PAREXEL or SPONSOR requests to perform such an audit, the Site shall allow access
Study Number:90237

3.1 Dokumentace a zpracování formulářů CRF

Kromě formulářů pro záznamy údajů (Case Report Forms, dále také jako „CRF“) povede Hlavní zkoušející pro každý subjekt, jenž se Klinického hodnocení zúčastní, také veškeré lékařské (zdravotní) záznamy (v papírové podobě nebo jako výtisky elektronických souborů). Tyto lékařské záznamy budou každý subjekt Klinického hodnocení jasně identifikovat, a pokud zároveň slouží i jako zdrojové dokumenty, musí v nich být veškeré zápisy do CRF dohledatelné. Formuláře CRF musí u každého subjektu odrážet jeho současný stav v rámci Klinického hodnocení a po návštěvě subjektu je Hlavní zkoušející nebo jeho zmocněný zástupce musí okamžitě vyplnit a podepsat. Hlavní zkoušející zaručuje, že veškeré CRF předložené PAREXELU nebo ZADAVATELI budou pravdivé, kompletní a správné a budou přesně odrážet výsledky Klinického hodnocení.

Hlavní zkoušející se zavazuje, že PAREXELU a ZADAVATELI a jejich zmocněným zástupcům na jejich žádost přímo zpřístupní všechny záznamy související s Klinickým hodnocením, včetně zdravotních záznamů pacienta.

3.2 Monitorování

Strany se dohodly na častých kontrolních návštěvách Pracoviště a na ověřování zdrojových údajů, které bude vykonávat pracovník pro monitorování (dále také jako „monitor“) jmenovaný PAREXELEM nebo ZADAVATELEM. Monitor bude v průběhu Klinického hodnocení navštěvovat Pracoviště, aby s Hlavním zkoušejícím a jeho spolupracovníky projednal vývoj Klinického hodnocení, přičemž ti mu na požádání umožní kontrolu veškerých údajů Klinického hodnocení včetně lékařských záznamů. Za přesné a úplné záznamy údajů do CRF však ponese i nadále odpovědnost Hlavní zkoušející.

3.3 Audit a inspekce

Průběh klinického hodnocení a jeho výsledek mohou být kontrolovány auditory pověřenými PAREXELEM, ZADAVATELEM nebo kontrolními úřady. Vyžádá-li si ZADAVATEL nebo PAREXEL provedení takové kontroly,

to the facilities, make documents available and if necessary provide further information as requested. Should a governmental or regulatory authority including, but not limited to the U.S. Food and Drug Administration, request or carry out an inspection of the Site's facilities, the Site shall immediately notify PAREXEL by telephone, email or fax and allow PAREXEL or the SPONSOR to be present. The Site shall provide to PAREXEL copies of all materials, correspondence, statements, forms and records that the Site receives, obtains, or generates pursuant to any such inspection.

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející do Zdravotnického zařízení a na pracoviště, kde klinické hodnocení probíhá, umožní přístup. Dále zpřístupní i potřebné dokumenty, a pokud bude potřeba, poskytnou i další požadované informace. O kontrole provedené kontrolními orgány, zejména FDA (Food and Drug Administration), je Pracoviště povinno telefonicky, e-mailem nebo faxem okamžitě informovat PAREXEL a umožnit, aby se této inspekce mohl PAREXEL nebo ZADAVATEL zúčastnit. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející poskytnou PAREXELU kopie všech materiálů, korespondence, prohlášení, formulářů a záznamů, které na základě jakékoliv takové inspekce Pracoviště obdrží, získá nebo vytvoří.

Section 4. Confidentiality and Subject Data

Článek 4. Zachování mlčenlivosti a údaje Subjektu hodnocení

4.1 Protection of Subject Data

4.1 Ochrana údajů Subjektu hodnocení

Patient data recorded on CRFs will be documented in pseudonymised an form only. Medical files and Patient data collection will be performed in accordance with Data Protection Act No. 101/2000 Coll as amended.

Údaje o pacientech zaznamenané v CRF se budou uchovávat v anonymní podobě.

Nakládání s lékařskými záznamy a zpracování údajů v nich uvedených musí být prováděno v souladu se zákonem o ochraně osobních údajů č. 101/2000 Sb. v platném znění.

4.2 Confidentiality

4.2 Zachování mlčenlivosti

Any and all (i) oral, written and other proprietary material such as, but not limited to, data and reports on the Study Drug, the Protocol and unpublished data and reports that PAREXEL and/or SPONSOR consider to be trade secrets or other intellectual properties which are provided to the Site by PAREXEL or SPONSOR and (ii) any and all data information, findings, samples, interim results and results arising directly or indirectly from the Study (“**Study Results**”) shall be confidential information (“**Information**”) to

Veškeré (i) ústní, písemné a ostatní poskytnuté podklady, zejména údaje a zprávy o Studijním léku, Protokolu a nepublikované údaje a zprávy, které PAREXEL a/nebo ZADAVATEL považují za obchodní tajemství nebo jiné duševní vlastnictví poskytnuté PAREXELEM nebo ZADAVATELEM Pracovišti a (ii) veškeré informace o údajích, poznatky, vzorky, prozatímní výsledky a výsledky přímo nebo nepřímo vyplývající z Klinického hodnocení („**Výsledky klinického hodnocení**“) se považují

which the provisions of this Clause apply.

The Site shall not disclose any Information to third parties other than those to whom disclosure of information is necessary and essential for the conduct of the study, such as members of the relevant EC, employees, subcontractors, agents and affiliates involved in conducting the Study. Any such permitted disclosure shall be subject to like conditions of non-disclosure by such third party and the Site shall be responsible for such third party's compliance with such obligations.

The non-disclosure obligations set out herein shall not apply if the Information is made publicly available through no fault of the Site if disclosure is required by court order or other government institution or if written permission to disclose is granted by the SPONSOR.

The Site also agrees to use the Information only for the purpose of fulfilling their respective obligations under this Agreement and shall return all Information to PAREXEL or SPONSOR on termination of this Agreement or on earlier demand for whatever reason. The Site shall notify SPONSOR immediately upon the discovery of any loss or compromise of any Information.

The Site is obliged to retain the documents facilitating identification of the Study subjects, and all other Study documentation disclosed by SPONSOR, for at least 15 years after the end or the premature termination of the Study. The SPONSOR is responsible for informing the Site when it is no longer necessary to retain all the Study documentation.

4.3 Proprietary Information

All documents, data, know-how, formulas, and the Study Drug provided to the Principal Investigator and the Institution for purposes of the Study are and will remain SPONSOR's property and will be returned to SPONSOR, PAREXEL, or their respective designees upon request. Notwithstanding the foregoing, PAREXEL shall

za důvěrné informace („**Informace**“), na které se vztahují ustanovení tohoto odstavce.

Pracoviště nesdělí žádné Informace třetím stranám, vyjma těch, které poskytované informace potřebují nezbytně znát za účelem provádění Klinického hodnocení, například členům příslušných etických komisí, zaměstnancům, subdodavatelům, jednatelům a pobočkám zapojeným do provádění Klinického hodnocení. Každé takové povolené sdělení informací podléhá u oné třetí strany týmž podmínkám zachování mlčenlivosti a Pracoviště nese odpovědnost za to, že třetí strana bude na dodržování těchto závazků dbát.

Závazky o zachování mlčenlivosti uvedené v této smlouvě se nevztahují na Informace zveřejněné jinak než pochybením Pracoviště, pokud poskytnutí Informací nařídí soud nebo jiný státní orgán, nebo jestliže ZADAVATEL udělí písemné povolení k jejich odtajnění.

Pracoviště také souhlasí, že Informace použije pouze za účelem splnění svých příslušných závazků vyplývajících z této Smlouvy a po skončení platnosti této Smlouvy nebo dříve na vyžádání z jakéhokoliv důvodu veškeré Informace PAREXELU nebo ZADAVATELI vrátí. Zjistí-li Pracoviště ztrátu nebo vyzrazení jakýchkoliv Informací okamžitě to ZADAVATELI oznámí.

Pracoviště má povinnost uchovat doklady umožňující identifikaci subjektů Klinického hodnocení a veškeré ostatní dokumenty poskytnuté ZADAVATELEM po dobu nejméně 15 let ode dne skončení nebo předčasného ukončení Klinického hodnocení. Je povinností ZADAVATELE informovat Pracoviště o tom, že přechovávání dokumentace o Klinickém hodnocení již není dále nutné.

4.3 Majetkové informace

Veškeré dokumenty, údaje, know-how, vzorce a Studijní léky poskytnuté Hlavnímu zkoušejícímu a Zdravotnickému zařízení za účelem provádění Klinického hodnocení jsou a i nadále zůstanou majetkem ZADAVATELE a musí být ZADAVATELI, PAREXELU nebo jejich zmocněnému zástupci na požádání vráceny. Bez

retain full ownership rights in and to all templates, programs and other materials developed or licensed by PAREXEL prior to or apart from the commencement of this Agreement, regardless of whether such materials are used in connection with this Agreement.

4.4 Rights to Results

All Study Results obtained in conjunction with or during performance of the Study are the sole and exclusive property of SPONSOR. SPONSOR may use Study Results in connection with any of its research, development, marketing or promotional activities and in any other manner deemed appropriate to SPONSOR's business interests. The Site assigns all rights of Study Results obtained in the Study to SPONSOR. Principal Investigator shall notify PAREXEL of the Study Results promptly, separately and in writing.

4.5 Intellectual Property

As used herein, "Intellectual Property" shall mean all rights, title and interest in and to the intellectual property and materials that are the subject of the Study or the Protocol, including, without limitation, all property rights in the Study Drug and all data, technical information, inventions, discoveries, developments, improvements, enhancements, software, know-how, methods, techniques, formulae, data, processes and other proprietary ideas (whether or not patentable or registrable under patent, copyright or similar laws) and materials related to any product (including, without limitation, the Study Drug), the Study or the Protocol, or otherwise derived, conceived, discovered, developed or reduced to practice as a direct or indirect result of the Site's performance of any services under or pursuant to this Agreement or during the course of or in connection with the Study whether generated or developed by the Site, PAREXEL or SPONSOR or their respective agents, employees or contractors, either solely or jointly with others. Institution and Principal

ohledu na to si PAREXEL ponechá úplná vlastnická práva ke všem šablonám, programům a ostatním materiálům, které PAREXEL vyvinul, nebo na které získal licenci před zahájením platnosti této Smlouvy nebo nezávisle na ní, nehledě na to zda se takové materiály v souvislosti s touto Smlouvou používají či nikoliv.

4.4 Práva k výsledkům

Veškeré Výsledky Klinického hodnocení získané v souvislosti s jeho prováděním nebo v jeho průběhu jsou výhradním a výlučným vlastnictvím ZADAVATELE. ZADAVATEL je oprávněn užívat Výsledky Klinického hodnocení v souvislosti s jakoukoliv ze svých výzkumných, vývojářských, marketingových či propagačních činností i všemi ostatními způsoby, které v rámci svých obchodních zájmů uzná za vhodné. Pracoviště postupuje veškerá práva k Výsledkům Klinického hodnocení získaným v jeho průběhu ZADAVATELI. Hlavní zkoušející o Výsledcích Klinického hodnocení spraví PAREXEL samostatně, neprodleně a v písemné formě.

4.5 Duševní vlastnictví

Termín „Duševní vlastnictví“ zde znamená veškerá práva, nároky a podíly na duševním vlastnictví a podkladech, které tvoří předmět Klinického hodnocení nebo Protokolu, zejména veškerá vlastnická práva ke Studijnímu léku a veškerým údajům, technickým informacím, vynálezům, objevům, vývoji, zlepšením, obohacením, softwaru, know-how, metodám, technikám, vzorcům, údajům, postupům a dalším vlastnickým nápadům (ať již je podle patentového, autorského či jiného práva lze patentovat nebo registrovat či nikoliv) a podkladům týkajícím se jakéhokoliv produktu (zejména Studijního léku), Klinického hodnocení nebo Protokolu, nebo jinak odvozeného, vymyšleného, objeveného, vyvinutého nebo uvedeného do praxe v přímém nebo nepřímém důsledku plnění jakékoliv služby dle této smlouvy ze strany Pracoviště nebo v průběhu Klinického hodnocení, nebo v souvislosti s ním, vytvořeného nebo vyvinutého Pracovištěm, PAREXELEM nebo ZADAVATELEM, příp. jejich pracovníky, zaměstnanci nebo dodavateli, samostatně nebo

Investigator acknowledge that all Intellectual Property shall be considered confidential information subject to clause 4.2.

All Intellectual Property, inventions, discoveries, and technology relating to the Study Drug conceived by Institution or its Principal Investigator, solely or jointly with others as a result of work done under this Agreement, shall be, and remain, at all times the sole and exclusive property of SPONSOR (subject to the right expressly reserved for PAREXEL under Section 4.3). The Site, including its employees or agents, shall not acquire any Intellectual Property or any other rights of any kind whatsoever with respect to the Study Drug as a result of performance under this Agreement. The Site hereby agrees to assign and assigns to SPONSOR all Intellectual Property and other rights resulting from the Study and the work under this Agreement. At all times, SPONSOR shall have the exclusive right to use, assign, license or transfer ownership of any Intellectual Property in any way deemed by it to be necessary or desirable without payment of any compensation to the Site for such Intellectual Property. If applicable laws require the Site to pay compensation to employees for the assignment of inventions, SPONSOR will reimburse the Site for such payments.

The Site agrees to promptly notify PAREXEL and SPONSOR of any such Intellectual Property invention, discovery or improvement, and to make all statements legally necessary to vest title in such invention, discovery or improvement in SPONSOR. SPONSOR shall have the sole and exclusive right to obtain, file and prosecute in its own name, and at its own discretion and expense, applications for patents on any information derived from Intellectual Property. Upon request and at the expense of SPONSOR, the Site shall assist SPONSOR in securing and enforcing SPONSOR's rights in the Intellectual Property and any copyrights, patents or other intellectual property rights, including disclosure to SPONSOR of all relevant or pertinent information and data with respect to such Intellectual Property, the execution of all applications, specifications, oaths, assignments and all other instruments which SPONSOR shall deem necessary in order to apply for and obtain

Study Number:90237

spolu s dalšími. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že veškeré Duševní vlastnictví se považuje za důvěrné informace a podléhá ustanovením čl. 4.2.

Veškeré Duševní vlastnictví, vynálezy, objevy a technologie týkající se Studijního léku objevené Zdravotnickým zařízením nebo Hlavním zkoušejícím, samostatně nebo spolu s dalšími, v důsledku činností prováděných dle této smlouvy je výhradním a výlučným majetkem ZADAVATELE a za všech okolností jím zůstane (s výjimkou práva výslovně vyhrazeného PAREXELU v čl. 4.3). Pracoviště, včetně svých zaměstnanců či pracovníků, nenabude žádné Duševní vlastnictví ani jiná práva týkající se Studijního léku, která vznikla v souvislosti s plněním této smlouvy. Pracoviště souhlasí, že postoupí a tímto ZADAVATELI postoupuje veškeré Duševní vlastnictví a ostatní práva vyplývající z tohoto Klinického hodnocení a činností dle této smlouvy. ZADAVATEL bude mít za všech okolností výhradní právo užívat, postupovat, licencovat či převádět vlastnictví jakéhokoliv Duševního vlastnictví, považuje-li to z jakéhokoliv důvodu za nezbytné či žádoucí, aniž by měl povinnost poskytnout Pracovišti za takové Duševní vlastnictví jakoukoliv náhradu. Vyžadují-li platné zákony, aby Pracoviště za postoupení vynálezů vyplátilo zaměstnancům náhradu, ZADAVATEL Pracovišti takové prokazatelně oprávněné platby proplatí.

Pracoviště souhlasí, že o každém Duševním vlastnictví, vynálezu, objevu a zlepšení PAREXEL a ZADAVATELE okamžitě spraví, a že učiní veškerá zákonem vyžadovaná prohlášení potřebná k převedení práv k takovému vynálezu, objevu nebo zlepšení na ZADAVATELE. ZADAVATEL bude mít výhradní a výlučné právo na své jméno a vlastní náklady a dle vlastního uvážení získávat a podávat patentové přihlášky týkající se jakéhokoliv poznatku odvozeného z Duševního vlastnictví a soudně se domáhat práv z nich vyplývajících. Na požádání bude Pracoviště ZADAVATELI na jeho náklady nápomocno při zajišťování a vymáhání práv ZADAVATELE k Duševnímu vlastnictví a jakýmkoliv autorským, patentovým či jiným právům duševního vlastnictví, včetně poskytnutí všech náležitých či relevantních informací a údajů týkajících se Duševního vlastnictví ZADAVATELI, vyhotovení veškerých přihlášek,

Page 14 (from 26)

such rights and in order to assign and convey to SPONSOR, its successors and assigns the sole and exclusive rights, title and interest in and to such Intellectual Property and any copyrights, patents or other intellectual property rights relating thereto.

Institution and Principal Investigator warrant by the execution of this Agreement that they have not entered, and will not enter, into any contractual agreement or relationship which would in any way conflict with or compromise SPONSOR's rights to any Study Results, inventions, discoveries, or technology arising out of or related to their performance thereunder.

4.6 Publications

SPONSOR shall have unrestricted publication rights for the Study Results. However, PAREXEL and the SPONSOR recognise and acknowledge the Institution's and the Principal Investigator's interest in making publications relating to the Study in journals, at meetings or otherwise. Upon completion of the Study but not before the first publication of the consolidated results, or when data are adequate (in SPONSOR's reasonable judgement), the Site has the right to prepare the data for publication. Any such publication shall be submitted to SPONSOR for review and comment prior to being disclosed. Material for public dissemination shall be submitted to SPONSOR for review at least sixty (60) days prior to submission for publication, public dissemination, or review by a program committee. SPONSOR shall have the right to demand amendments to any proposed publication or presentation on reasonable grounds including, without limitation:

- To ensure the accuracy of the presentation or publication;
- To ensure that proprietary information is not inadvertently divulged;
- To enable intellectual property rights to be secured; and/or
- To enable relevant supplementary information to be provided.

specifikací, prohlášení, postoupení a všech ostatních listin, které ZADAVATEL považuje za nezbytné pro podání žádosti a získání takových práv a pro postoupení a převedení výhradních a výlučných práv, nároků a podílů na takovém Duševním vlastnictví a jakýchkoliv autorských právech, patentech či jiných právech duševního vlastnictví týkajících se téhož ZADAVATELI a jeho nástupcům a nabyvatelům.

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející se podpisem této Smlouvy zaručují, že neuzavřeli a ani v budoucnu neuzavřou žádnou dohodu či smluvní vztah, který by byl v rozporu nebo jakkoliv ohrozil práva ZADAVATELE k Výsledkům Klinického hodnocení, vynálezům, objevům nebo technologiím, které vznikly plněním na základě této Smlouvy nebo v jeho souvislosti.

4.6 Publikace

K Výsledkům Klinického hodnocení má ZADAVATEL neomezené právo na zveřejnění. Bez ohledu na to však PAREXEL i ZADAVATEL uznávají a berou na vědomí zájem Zdravotnického zařízení a Hlavního zkoušejícího o publikování informací týkajících se Klinického hodnocení v časopisech, na sympoziích a podobně. Po ukončení Klinického hodnocení, avšak ne dříve než budou zveřejněny první souhrnné výsledky, nebo bude-li množství získaných údajů postačující (podle přiměřeného uvážení ZADAVATELE), je Pracoviště oprávněno připravit údaje ke zveřejnění. Veškeré takové údaje se před vlastním zveřejněním předloží ZADAVATELI k posouzení a vyjádření připomínek. Materiál určený ke zveřejnění bude ZADAVATELI předložen k posouzení minimálně šedesát (60) dní před zveřejněním nebo předložením k recenzi programovému výboru. ZADAVATEL bude mít právo v jakékoliv navrhované publikaci nebo prezentaci požadovat přiměřené změny, zejména k:

- zajištění přesnosti prezentace nebo publikace;
- zamezení vyzrazení důvěrných informací týkajících se vlastnických práv z nedbalosti;
- zajištění práv duševního vlastnictví; a/nebo
- poskytnutí příslušných doplňujících informací.

Autorství veškerých publikací týkajících se

Authorship of any publications relating to the Study shall be determined by mutual agreement. SPONSOR has the right to name co-authors.

As this Study is a multi-centre study, the first publication of data shall be based on consolidated data from all centres analysed according to the Protocol, unless otherwise agreed in writing by all the principal investigators involved in the Study and by the SPONSOR, i.e. the publication of results from individual Study sites is not allowed before publication of the full Study results derived from all Study sites.

4.7 Publicity

No party to this Agreement shall use the SPONSOR's name or the name of any party hereto in connection with any advertising or promotion of any product or service without the prior written permission of such party or SPONSOR, as appropriate.

4.8 Clinical trial information disclosure

The parties understand and agree that the clinical trial information including the Protocol, the recruitment status will be disclosed and entered by SPONSOR into the study registry www.clinicaltrials.gov.

The Site agrees not to enter any SPONSOR clinical trial data into any clinical trial information database, public or otherwise, without prior written consent from the Sponsor.

Section 5. Term and Termination of the Agreement

5.1 Term

This Agreement shall become effective following the last signature of the parties. This Agreement shall remain in force and effect to the full conclusion of the Study according to the Study Protocol unless terminated prematurely.

Klinického hodnocení bude stanoveno po vzájemné dohodě. ZADAVATEL je oprávněn jmenovat spoluautory.

Vzhledem k tomu, že se jedná o tzv. „multicentrické“ Klinické hodnocení, bude první publikace údajů vycházet z informací analyzovaných dle Protokolu a získaných ze všech zúčastněných center, nedohodnou-li se však všichni hlavní zkoušející, kteří se na Klinickém hodnocení podílí, a ZADAVATEL písemně jinak, tj. jednotlivá pracoviště Klinického hodnocení nesmějí výsledky zveřejnit dříve, než budou zveřejněny úplné výsledky Klinického hodnocení získané ze všech pracovišť.

4.7 Propagace

Žádná strana této Smlouvy nebude používat název ZADAVATELE ani název jakékoliv strany zde uvedené ve spojení s reklamou nebo propagací jakéhokoliv produktu nebo služby bez předchozího písemného souhlasu této strany příp. ZADAVATELE.

4.8 Poskytování informací týkajících se Klinického hodnocení

Strany jsou si vědomy a souhlasí, že klinické informace týkající se Klinického hodnocení, včetně Protokolu a stavu náboru, uvede ZADAVATEL do rejstříku klinických hodnocení na www.clinicaltrials.gov.

Pracoviště souhlasí, že bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele neuvede informace týkající se ZADAVATELOVA Klinického hodnocení v žádné veřejné ani jiné databázi informací o klinických hodnoceních.

Článek 5. Doba platnosti a ukončení platnosti Smlouvy

5.1 Doba platnosti

Tato Smlouva vstupuje v platnost podpisem poslední smluvní strany. Tato Smlouva zůstane v platnosti a účinnosti do ukončení Klinického hodnocení v souladu s Protokolem, pokud nebude ukončeno předčasně.

5.2 Termination by Sponsor

SPONSOR or PAREXEL, acting on behalf of SPONSOR, may terminate this Agreement upon written notice effective on the date of its delivery to the other Parties thereto for any reason including, but not limited to, any of the following occurrences:

- three months after shipment of the Study Drug or material, no patients have been enrolled or the Principal Investigator recruits no patients or recruits such a low number of patients that it can be assumed that the agreed number of patients will not be reached during the planned recruitment phase;
- SPONSOR terminates the Study for the Study Drug or the indication is discontinued;
- it is proved that the dosage used for the Study no longer seems to be justified;
- a regulatory authority or other pertinent institution decides to terminate the Study in this Institution or as a whole; or
- the Principal Investigator or the Institution fails to adhere to the conditions of the Protocol and this Agreement and the requirement to complete CRF data according to the Guidelines for Good Clinical Practice.

5.3 Termination by Principal Investigator

Should the Principal Investigator recognise, with reasonable discretion, that continuation of the Study is no longer medically justifiable, due to (i) unexpected results (ii) the severity or prevalence of serious adverse events or (iii) the efficacy of the treatment with Study Drug appears to be insufficient; then he/she will promptly notify PAREXEL and SPONSOR in writing. Should PAREXEL, SPONSOR or the ethics committee agree that continuation is not justifiable, the Principal Investigator may arrange immediate termination of the Study at his/her site.

5.4. Termination of this Agreement by any party shall not affect the rights and obligations of

Study Number:90237

Version

5.2 Ukončení ze strany Zadavatele

ZADAVATEL, nebo PAREXEL jednající jménem ZADAVATELE, mohou tuto Smlouvu ukončit písemnou výpovědí s účinností ke dni jejího doručení ostatním smluvním stranám zejména z následujících důvodů:

- tři měsíce po zaslání Studijního léku nebo materiálu nebyli zařazeni žádní pacienti, nebo Hlavní zkoušející žádné pacienty nevybral, nebo jich vybral tak málo, že lze předpokládat, že dohodnutého množství pacientů nebude během Fáze náboru pacientů dosaženo;
- ZADAVATEL ukončí hodnocení Studijního léku nebo bude zrušena jeho indikace;
- prokáže se, že dávkování použité v Klinickém hodnocení není opodstatněné;
- kontrolní úřad nebo jiný příslušný orgán se rozhodne ukončit Klinické hodnocení ve Zdravotnickém zařízení nebo jako celek; nebo
- Hlavní zkoušející nebo Zdravotnické zařízení nedodržují podmínky Protokolu a této Smlouvy a požadavky na vyplňování údajů do CRF podle Pokynů Správné klinické praxe.

5.3 Ukončení ze strany Hlavního zkoušejícího

Pokud Hlavní zkoušející po přiměřené úvaze rozhodne, že pokračování Klinického hodnocení již není dále lékařsky opodstatněné z důvodu (i) nečekaných výsledků (ii) závažnosti nebo hojného výskytu závažných nežádoucích příhod nebo (iii) toho, že účinnost léčby Studijním lékem se zdá být nedostatečná, neodkladně o tom písemně uvedomí PAREXEL i ZADAVATELE. Pokud se PAREXEL, ZADAVATEL nebo etická komise shodnou, že pokračování není odůvodněné, Hlavní zkoušející může Klinické hodnocení na svém pracovišti okamžitě ukončit.

5.4. Ukončení této Smlouvy jakoukoliv stranou nijak neovlivní práva a závazky stran vzniklé před

Page 17 (from 26)

the parties accrued prior to the effective date of termination of this Agreement. Neither the expiration nor the termination of this Agreement, however effectuated shall cause the parties to be released from their rights and obligations under Sections 3, 4, 6, 7 and 8, or under any other provisions of this Agreement that by their terms are understood to survive termination.

datem účinnosti ukončení této Smlouvy. Ani zánik platnosti, ani ukončení této Smlouvy vzniklé jakýmkoliv způsobem nezbaví strany jejich práv a závazků dle odst. 3, 4, 6, 7 a 8 nebo kteréhokoli ustanovení této Smlouvy, z něhož vyplývá, že zůstává v platnosti i po ukončení smlouvy.

Section 6. Payment Terms and Conditions

In consideration for the performance of the Study, the Site shall be paid by PAREXEL, on behalf of Sponsor, in accordance with the Payment Schedule set out in Appendix 1 and Appendix 2 attached hereto. The contracted fees that are subject to the preceding sentence include any and all agreed fees/remuneration and also the respective VAT.

It shall be the responsibility of the Institution to comply with all obligations in respect of taxes and social security contributions, if applicable, which relate to the subject matter of this Agreement including, without limitation, those that relate to the Principal Investigator, the Institution and its employees and/or collaborators.

Section 7. Insurance, Indemnity, Liability

7.1 Clinical Trial Insurance

The SPONSOR shall maintain in full force and effect throughout the performance of the Study liability insurance for damages suffered by any subject as a consequence of participating in the Clinical Trial (including death). The copy of the Insurance certificate forms Appendix No. 6 to this Agreement.

However, the parties understand that the Clinical Trial Insurance is not intended as nor is a substitute for full and complete malpractice and other forms of liability insurance.

Článek 6. Platební podmínky

Za provádění Klinického hodnocení budou prostřednictvím smluvního partnera ze skupiny PAREXEL Inc. proplaceny jménem ZADAVATELE Zdravotnickému zařízení a Hlavnímu zkoušejícímu smluvní ceny stanovené v Přílohách č. 1 a č. 2 přiložených k této smlouvě. Smluvní odměny podle předchozí věty zahrnují veškeré dohodnuté poplatky/odměny a rovněž DPH v platné výši.

Zdravotnické zařízení ponese odpovědnost za dodržování všech daňových povinností, případně závazků týkajících se příspěvků do fondu sociálního zabezpečení, souvisejí-li s předmětem této Smlouvy a to zejména závazků, které se vztahují k Hlavnímu zkoušejícímu, Zdravotnickému zařízení a jeho zaměstnancům a/nebo spolupracovníkům.

Článek 7. Pojištění, odškodné, odpovědnost

7.1 Pojištění Klinického hodnocení

ZADAVATEL uzavřel pro celou dobu provádění Klinického hodnocení pro ZADAVATELE a Hlavního zkoušejícího pojištění odpovědnosti za škodu, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví jakémukoli subjektu hodnocení v důsledku jeho účasti v klinickém hodnocení. Kopie certifikátu o uzavřeném pojištění tvoří přílohu č. 6 této smlouvy.

Strany jsou si však vědomy, že pojištění Klinického hodnocení nenahrazuje pojištění za škody vzniklé v důsledku zanedbání péče a jiné škody, ani tak není zamýšleno.

7.2 Product Liability

Neither PAREXEL nor SPONSOR shall be held responsible for any controversy, demand or claim (including third party claims) for the payment of damages vis-à-vis any third party or the Principal Investigator or Institution for:

- (a) injuries or damages incurred if they are the result of or are alleged to be the result of negligence or wilful misconduct on the part of the Site or its employees or agents;
- (b) activities of the Institution and/or the Principal Investigator contrary to this Agreement the Protocol, GCP or any applicable laws;
- (c) unauthorized warranties made by the Site or its employees or agents concerning the Study Drug; or
- (d) any case in which effective written informed consent of the subject participating in the Study was not obtained.

7.3 Professional Liability Insurance

The Institution hereby represents and warrants that it has a professional liability insurance policy taken out with a reputedly creditworthy insurance company, covering their liability for any damage, which may be caused as a result of fault or negligence which it may commit during its performance of this Agreement. The Institution shall provide evidence of its insurance upon request by SPONSOR or PAREXEL. The Institution and the Principal Investigator shall be liable under this Agreement for any damages and claims resulting from negligence or wilful misconduct of the Principal Investigator or the Institution in the execution of the Study or this Agreement.

Section 8. Parties

8.1 Conflict of Interests

The Principal Investigator warrants that he, as well as all their support personnel, are not presently under any agreement or obligation which may
Study Number:90237

Version

7.2 Odpovědnost

Ani PAREXEL ani ZADAVATEL neponesou odpovědnost za žádný spor, požadavek ani nárok (včetně nároků třetích stran) na placení odškodného jakékoliv třetí straně nebo Hlavnímu zkoušejícímu nebo Zdravotnickému zařízení za:

- (a) zranění nebo škody vzniklé v důsledku nedbalosti nebo úmyslného zanedbání péče ze strany Pracoviště nebo jeho zaměstnanců či zástupců;
- (b) činnosti Zdravotnického zařízení a/nebo Hlavního zkoušejícího, které jsou v rozporu s touto smlouvou, Protokolem, GCP či jinými platnými zákony;
- (c) neoprávněné záruky, které Pracoviště nebo jeho zaměstnanci poskytli v souvislosti se Studijním lékem; nebo
- (d) jakýkoliv případ, kdy nebyl získán platný písemný informovaný souhlas subjektu, který se Klinického hodnocení účastní.

7.3 Pojištění odpovědnosti při výkonu povolání

Zdravotnické zařízení tímto prohlašuje a zaručuje, že uzavřelo pojištění odpovědnosti při výkonu povolání u pojišťovny, která se obecně považuje za spolehlivou, a že toto pojištění pokrývá jeho odpovědnost za jakoukoliv škodu způsobenou pochybením nebo nedbalostí Zdravotnické zařízení během plnění svých závazků na základě této Smlouvy. Na žádost ZADAVATELE nebo PAREXELU poskytne Zdravotnické zařízení důkaz o svém pojištění. Za veškeré škody a nároky vyplývající z nedbalosti nebo úmyslného zanedbání péče ze strany Hlavního zkoušejícího nebo Zdravotnického zařízení při provádění Klinického hodnocení ponese na základě této Smlouvy odpovědnost Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející.

Článek 8. Strany

8.1 Střet zájmů

Hlavní zkoušející prohlašuje, že on/ona ani jeho spolupracovníci podílející se na Klinickém hodnocení nemají v současné době uzavřenou
Page 19 (from 26)

conflict with the duties and obligations to PAREXEL or SPONSOR under this Agreement, and further agrees not to undertake any such obligation or agreement during the course of the Study.

The Principal Investigator hereby warrants that he/she has implemented a "Conflicts of Interests" disclosure and management policy and program that complies with the requirements and regulations issued or administered by the pertinent regulatory authorities, and the Principal Investigator warrants that he/she has and will continue to comply with such policies and programs.

8.2 Independent Contractor, Employees

The Institution shall perform its services under this Agreement only as an independent contractor for SPONSOR, and nothing contained herein shall be construed to be inconsistent with that relationship or status.

The Study is performed independently from any business transactions and decision on supply purchases with SPONSOR. The Institution shall not receive any benefits for their provision of services for the Study other than the remuneration agreed herein in Section 6.

8.3 Assignment

The Site may not assign its rights or obligations out of this Agreement to any third party without the SPONSOR or PAREXEL's prior written consent. The Institution and the Principal Investigator understand and agree that this Agreement is being entered into on behalf of the SPONSOR and that accordingly, SPONSOR may assign its rights and obligations out of this Agreement.

Neither the Institution nor the Principal Investigator shall retain any subcontractor to perform any of their obligations under this Agreement without the prior written consent of SPONSOR or PAREXEL. Any such consent

smlouvu ani závazek, který by mohl být v rozporu s povinnostmi a závazky vůči PAREXELU nebo ZADAVATELI na základě této Smlouvy, a zároveň souhlasí, že během provádění Klinického hodnocení žádný takový závazek ani smlouvu neuzavře.

Hlavní Zkoušející tímto prohlašuje, že se řídí plánem a zásadami pro hlášení a řešení „Střetu zájmů“, které jsou v souladu s požadavky a předpisy vydanými nebo uplatňovanými příslušnými kontrolními úřady a dále zaručuje, že bude i nadále jednat v souladu s takovými postupy a programy.

8.2 Nezávislý dodavatel, zaměstnanci

Zdravotnické zařízení bude ZADAVATELI poskytovat své služby na základě této Smlouvy pouze coby nezávislý dodavatel a nic v této Smlouvě nebude vykládáno tak, jako by se jednalo o jiný vztah nebo postavení.

Klinické hodnocení se provádí nezávisle na jakýchkoliv obchodních transakcích a rozhodnutích o nákupch materiálu u ZADAVATELE. Zdravotnické zařízení nebude za poskytování služeb v rámci klinického hodnocení nijak zvýhodněno, kromě odměny dohodnuté v Článku 6 této Smlouvy.

8.3 Postoupení práv

Bez předchozího písemného souhlasu ZADAVATELE nebo PAREXELU nesmí Pracoviště postoupit svá práva nebo závazky vyplývající z této Smlouvy žádné třetí straně. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že tuto Smlouvu uzavírá PAREXEL jménem ZADAVATELE, a že ZADAVATEL je oprávněn svá práva a závazky vyplývající z této Smlouvy postoupit dále.

Bez předchozího písemného souhlasu ZADAVATELE nebo PAREXELU nepověří Zdravotnické zařízení ani Hlavní zkoušející plněním závazků vyplývajících z této Smlouvy, žádného externího dodavatele. Žádný takový souhlas však Zdravotnické zařízení ani Hlavního

shall relieve neither the Institution nor the Principal Investigator of their obligations hereunder.

zkoušejícího nezprostí jejich závazků dle této smlouvy.

Section 9. Communications

The parties undertake to notify each other of all events that influence the performance of this Agreement.

Článek 9. Komunikace

Strany se zavazují, že se budou vzájemně informovat o všech událostech, které mohou mít vliv na plnění této Smlouvy.

Notifications shall be made to the following addresses:

Oznámení budou odesílána na tyto adresy:

To PAREXEL:
PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
Na Viničních horách 22
160 00 Praha 6
Česká republika

Pro PAREXEL:
PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
Na Viničních horách 22
160 00 Praha 6
Česká republika

To SPONSOR:
Boehringer Ingelheim Pharma GesmbH
Dr. Boehringer Gasse 5 – 11
1121 Wien
Austria

Pro ZADAVATELE:
Boehringer Ingelheim Pharma GesmbH
Dr. Boehringer Gasse 5 – 11
1121 Wien
Rakousko

To Principal Investigator:
Onkologické centrum
Oblastní nemocnice Příbram a.s.
Podbrdská 269
261 01 Příbram
Česká republika

Pro Hlavního zkoušejícího:
Onkologické centrum
Oblastní nemocnice Příbram a.s.
Podbrdská 269
261 01 Příbram
Česká republika

To Institution:
Oblastní nemocnice Příbram a.s.
Podbrdská 269
261 01 Příbram
Česká republika

Pro Zdravotnické zařízení:
Oblastní nemocnice Příbram a.s.
Podbrdská 269
261 01 Příbram
Česká republika

Section 10. Contractual

10.1 Entire Agreement

This Agreement (including the Protocol and any Appendices hereto) represents the entire understanding between the parties with respect to the subject matter hereof. No amendment to this

Článek 10. Smluvní záležitosti

10.1 Celistvost Smlouvy

Tato Smlouva (včetně Protokolu a veškerých svých příloh) představuje úplnou dohodu mezi stranami ve vztahu k předmětu této Smlouvy. Každý pozměňující dodatek k této Smlouvě se

Agreement will be effective or binding unless it is in writing signed by all parties and refers to this Agreement.

stává platným a závazným, pouze je-li opatřen vlastnoručním podpisem všech stran a obsahuje odkaz na tuto Smlouvu.

10.2 Applicable Law, Place of Venue

The parties agree that this Agreement shall be governed by Czech Law, without regard to the conflicts of laws provisions thereof.

The parties will endeavour to settle amicably any dispute having its origin in this Agreement. In case a dispute is brought before a court of law, the courts of Czech Republic will have sole jurisdiction over the litigation.

Any issues not determined in this Agreement shall be governed by the relevant Czech law.

In the event of any discrepancies between the two language versions, the Czech language version shall prevail.

10.3 Severability

Should any of the provisions of this Agreement be declared entirely or in part invalid or unenforceable by the pertinent authorities according to the applicable laws, the remaining terms of this Agreement shall not be affected by such declaration. Such invalid provision shall be replaced by a valid provision reflecting – to the extent possible – the intent of the original provision.

10.4 Waiver

No waiver of any term, provision or condition of this Agreement whether by conduct or otherwise in any one or more instances shall be deemed to be or construed as a further or continuing waiver of any such term, provision or condition, or of any other term, provision or condition of this Agreement.

Section 11. Miscellaneous

11.1 Changes to the Agreement

Changes to the Agreement and the Annexes must be made in the form of written annexes, otherwise they will be invalid.

Study Number:90237

Version

10.2 Príslušné právo, miestní soudní příslušnost

Strany souhlasí, že tato Smlouva se bude řídit právním řádem České republiky, bez ohledu na ustanovení mezinárodního práva soukromého.

Strany budou usilovat o mimosoudní smírné narovnání veškerých sporů, které by měly původ v této Smlouvě. V případě soudního sporu budou mít výlučnou soudní pravomoc při jeho řešení soudy České republiky.

Veškeré sporné otázky, které nejsou vymezeny touto Smlouvou, se budou řídit příslušnými zákony České republiky.

V případě rozporu mezi dvěma jazykovými verzemi bude směrodatná verze v českém jazyce.

10.3 Oddělitelnost

Pokud by některé z ustanovení této Smlouvy bylo příslušnými orgány prohlášeno za zcela nebo částečně neplatné nebo nevymahatelné podle platných zákonů, ostatní podmínky této Smlouvy zůstanou takovým prohlášením nedotčeny. Takovéto neplatné ustanovení bude nahrazeno platným ustanovením, které bude v maximální možné míře odrážet záměr původního ustanovení.

10.4 Vzdání se nároku

Vzdání se jakékoliv podmínky nebo ustanovení této Smlouvy, ať již jednáním nebo jinak, v jednom nebo více případech, se nebude považovat ani vykládat jako další nebo pokračující vzdání se takové podmínky nebo ustanovení nebo jakékoliv jiné podmínky nebo ustanovení této Smlouvy.

Článek 11. Různé

11.1 Změny Smlouvy

Změny ve Smlouvě a Dodatcích se musí učinit formou písemných příloh, jinak budou neplatné.

11.2.

This Agreement is made in four identical originals in Czech and in English, with one original for the Institution, one for the Investigator, one for SPONSOR and one for PAREXEL.

11.3

Principal Investigator hereby represents that he/she has never been subject to debarment proceedings, indicted, convicted, or otherwise engaged in conduct for which a person can be debarred, , to have received a copy of the Investigator's Brochure and to be informed about its contents.

The Site consents that its/his/her contact data (such as, but not limited to, name, address, phone number, bank account, email, etc.) as well as information about the conduct of the Study (such as, but not limited to, study indication, enrolment period, number of enrolled patients) may be stored and processed in particular for evaluation /selection purposes for future international and local clinical trials during and after the completion of the Study by SPONSOR and its affiliated companies, and by PAREXEL, PAREXEL International Corporation and their affiliated companies. The Site further consents that such data can be transferred (1) to affiliated companies of SPONSOR and PAREXEL that are located outside of the European Economic Area and (2) to regulatory authorities which may also be located outside of the European Economic Area. Upon written request, the Site will be granted access to its data only.

The following appendixes constitute an integral part of this Agreement:

- No. 1 - Health Institution Fee
- No. 2 – Principal Investigator Fee
- No. 3 – PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Authorization
- No. 4 – Clinical Trial Protocol
- No. 5 – Informed Consent Form and information brochure for the clinical trial subjects
- No. 6 – Insurance Certificate
- No. 7 – Power of attorney for MUDr. Michaela Tichá

Study Number:90237

Version

11.2.

Tato Smlouva je vyhotovena ve čtyřech identických originálech v češtině a angličtině s tím, že jeden originál obdrží Zdravotnické zařízení, jeden Hlavní zkoušející, jeden ZADAVATEL a jeden PAREXEL.

11.3

Hlavní zkoušející tímto prohlašuje, že proti němu nikdy nebylo vedeno řízení ve věci zákazu činnosti, že nebyl obviněn, odsouzen, ani jinak zapojen do jednání, v jehož důsledku by bylo možné vést řízení ve věci zákazu činnosti, a že přijal výtisk Souboru informací pro zkoušejícího a je informován o jeho obsahu.

Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející souhlasí, že ZADAVATEL a jeho sesterské společnosti a PAREXEL, PAREXEL Int. Corporation a její sesterské společnosti mohou v průběhu i po ukončení Klinického hodnocení ukládat a zpracovávat jejich kontaktní údaje (zejména jméno, adresu, telefonní číslo, bankovní účet, e-mail, atd.), stejně jako informace o vedení Klinického hodnocení (zejména indikace, období nábory pacientů, počet zařazených pacientů) a to zejména pro účely vyhodnocení / výběru budoucích mezinárodních i místních klinických hodnocení. Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející dále souhlasí, že tyto údaje se mohou převést (1) do sesterských společností ZADAVATELE a PAREXELU, které se nacházejí mimo Evropský hospodářský prostor a (2) kontrolním úřadům, které mohou mít sídlo mimo Evropský hospodářský prostor. Na písemnou žádost bude Zdravotnickému zařízení nebo Hlavnímu zkoušejícímu umožněn přístup pouze k jeho datům.

Následující přílohy tvoří nedílnou součást této Smlouvy:

- Č. 1 – Odměna Zdravotnického zařízení
- Č. 2 – Odměna Hlavního zkoušejícího
- Č. 3 – Oprávnění PAREXEL International Czech Republic s.r.o.
- Č. 4 – Protokol klinického hodnocení
- Č. 5 – Formulář informovaného souhlasu a Informační brožura pro subjekty klinického hodnocení
- Č. 6 – Certifikát pojištění
- Č. 7 – Plná moc pro MUDr. Michaelu Tichou

Page 23 (from 26)

The contractual parties hereby declare that they have duly discussed the contract in advance and that they understand all the provisions thereof and express their true and free will, in witness whereof they hereunto attach their signatures.

Smluvní strany prohlašují, že smlouvu předem náležitě projednaly a všechna její ustanovení jsou jim srozumitelná a vyjadřují jejich pravou a svobodnou vůli, na důkaz čehož připojují své podpisy.

Signatures**Podpisy**

**PAREXEL International Czech Republic,
s.r.o., on behalf of Sponsor:**

**PAREXEL International Czech Republic,
s.r.o., jménem Zadavatele:**

Name (Printed

Jméno (Tiskacím):

Signature: _____

Podpis: _____

Date: _____

Datum: _____

Institution**Zdravotnické zařízení**

Name (Printed):MUDr.Stanislav Holobrada

Jméno(Tiskacím): MUDr.Stanislav
Holobrada

Signature: _____

Podpis: _____

Date: _____

Datum: _____

Principal Investigator**Hlavní Zkoušející**

Name (Printed)

Jméno (Tiskacím)

Signature: _____

Podpis: _____

Date: _____

Datum: _____

