

Smlouva o klinickém hodnocení

PPD Czech Republic, s.r.o.,

se sídlem Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, Česká republika dceřinná společnost PPD International Holdings GmbH., zastoupená MUDr. Darinou Hrdličkovou – jednatelkou společnosti a zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, část C, č. vložky 37941 (viz příloha č. 6).

IČO: 63671077

DIČ: CZ63671077

[REDACTED]

dále jen “**PPD**”

a

Fakultní nemocnice Hradec Králové,

se sídlem Sokolská tř. 581, 50005 Hradec Králové - Nový Hradec Králové, Česká republika, zastoupená prof. MUDr. Romanem Prymulou, CSc., Ph.D., ředitelem (kopie výpisu z obchodního rejstříku/registrace tvoří přílohu č. 7)

IČO: 00179906

DIČ: CZ00179906

Bankovní spojení: Česká spořitelna a.s., Praha

Číslo účtu: 2651552/0800

IBAN: CZ74 0800 0000 0000 0265 1552

SWIFT: GIBACZPX

Variabilní symbol: č. faktury

dále jen „**poskytovatel**“

a

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.,

IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

trvalým bydlištěm XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

r. č. : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

dále jen “**zkoušející**”

Agreement on Clinical Study

PPD Czech Republic, s.r.o.,

with its registered address at Budejovicka alej, Antala Staska 2027/79, 140 00 Prague 4, Czech Republic a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by MUDr. Darina Hrdlickova, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 37941 (see Appendix no. 6).

Company ID no.: 63671077

Tax ID no.: CZ63671077

[REDACTED]

further, “**PPD**”

and

Fakultni nemocnice Hradec Kralove,

with its registered address at Sokolska tr. 581, 50005 Hradec Kralove – Novy Hradec Kralove, Czech Republic, represented by prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., PhD. (copy of an extract from commercial register/registration forms Appendix no.7)

Company ID no.: 00179906

Tax ID no.: CZ00179906

Bank information: Ceska sporitelna a.s., Praha

Acct. no: 2651552/0800

IBAN: CZ74 0800 0000 0000 0265 1552

SWIFT: GIBACZPX

Reference no: invoice number

further, the “**Medical Facility**“

and

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

IV. Internal Hematology Clinic of Fakultni nemocnice Hradec Kralove

permanent residence at XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Birth ID no.: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

further, the “**Investigator**“

hodnocení takto provedli.

- 4) Poskytovatel zajistí, že veškerý personál (včetně zkoušejícího a jakákoliv jiná pověřená spolupracující osoba) poskytující služby v souvislosti s klinickým hodnocením („studijní tým“) jsou:
 - a) Řádně kvalifikováni a vyškoleni k provádění jejich zodpovědností v rámci klinického hodnocení;
 - b) Informováni o jejich odpovědnosti vyplývající z této smlouvy a vázání poskytovateli k odpovědnostem dle této smlouvy;
 - c) Být vázání dohodou o mlčenlivosti jak je uvedeno v této smlouvě;
 - d) Povinni převést jakákoliv práva duševního vlastnictví vyplývající z jejich práce v klinickém hodnocení na poskytovatele.
 - 5) Poskytovatel písemně oznámí společnosti PPD pokud rozváže zaměstnanecký poměr se zkoušejícím, nebo pokud zkoušející není schopen nebo ochoten dále provádět klinické hodnocení. Poskytovatel poskytne společnosti PPD souhlas k náhradě zkoušejícího, popřípadě souhlas společnosti PPD ukončit tuto smlouvu, pokud přiměřená náhrada nebude moci být zajištěna.
 - 6) Poskytovatel zajistí informovanost a souhlas studijního týmu s tím, že společnost PPD a zadavatel budou shromažďovat, používat, zpracovávat a zveřejňovat jejich osobní údaje, včetně jejich jména, adresy, kvalifikace a zkušeností v klinickém hodnocení, jejich finanční údaje vztahující se mimo jiné k obdržené odměně a finanční náhradě a další údaje („osobní údaje“), k administrativním účelům v souvislosti s klinickým hodnocením.
 - 7) Poskytovatel zajistí vědomost a souhlas studijního týmu s tím, že výše uvedené osobní údaje mohou, v případě nutnosti, být poskytnuty etickým komisím a státním úřadům jak v zemi kde je klinické hodnocení
- competent manner and shall use these resources at all times to perform the Clinical Study in such manner.
- 4) The Medical Facility will ensure that all personnel (including the Investigator and any other permitted person) performing services in connection with the Clinical Study (“Study Staff”) are:
 - a) Appropriately qualified and trained to perform their Study related obligations;
 - b) Informed of their obligations under the Agreement and are bound by obligations to the Medical Facility to abide by the requirements of the Agreement;
 - c) Subject to confidentiality obligations comparable to those contained in the Agreement;
 - d) Required to assign ownership of any intellectual property rights in the results of their work on the Clinical Study to Medical Facility.
 - 5) Medical Facility will notify PPD in writing if the Investigator’s affiliation with the Medical Facility ceases or if the Investigator is unable or unwilling to continue the Clinical Study, and will provide PPD with the right to approve any replacement Investigator and, if a suitable replacement cannot be found, permit PPD to terminate the Agreement.
 - 6) Medical Facility will ensure that the Study Staff acknowledges and consents to PPD’s and Sponsor’s collection, use, processing, and disclosure of their personal information, including details of his/her name, address, qualifications and clinical trials experience, financial information relating to, among other matters, compensation and reimbursement payments and other personal data (“**Personal Information**”) for administrative purposes in connection the Clinical Study.
 - 7) Medical Facility will ensure that the Study Staff understand and agree that the above listed Personal Information may, if necessary, be made available to ethics committees and

prováděno, tak i v dalších zemích, dle povinností vyplývajících z příslušných zákonů a požadavků pro účely ICH/GCP nebo ochrany údajů při auditech nebo jiných kontrolách.

- 8) Zkoušející a poskytovatel prohlašují, že jsou nezávislími dodavateli a nebudou považováni za zaměstnance nebo zástupcem společnosti PPD nebo zadavatele, přičemž je obecně rozuměno, že zkoušející je zaměstnancem poskytovatele.
- 9) V případě jakéhokoli rozporu či neshody mezi náležitostmi obsaženými v protokolu a v této smlouvě budou smluvní podmínky určující pro plnění právních závazků smluvních stran, zatímco protokol bude určující pro způsob vedení tohoto klinického hodnocení.

II. Zahájení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude zahájeno na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv, souhlasného stanoviska příslušné lokální etické komise a příslušné multicentrické etické komise (dále jen „**etické komise**“).
- 2) Kopie rozhodnutí a souhlasného stanoviska podle odst. 1 budou uloženy v zdravotnickém zařízení u zkoušejícího v dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Kopie rozhodnutí tvoří přílohu č.5

III. Místo a doba provedení klinického hodnocení a řešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na **IV. interní hematologické klinice** poskytovatele (dále jen „**řešitelské centrum**“), v čele se zkoušejícím jako hlavním zkoušejícím a dalšími spolupracujícími osobami – studijním

government authorities located both in the country in which the Clinical Study will be carried out and in other countries, or otherwise as required by applicable law, or as necessary for the purposes of ICH/GCP or data protection audits or inspections.

- 8) The Investigator and the Medical Facility declare that they are independent contractors and should not be considered as employees or agents of PPD or the Sponsor, although it is generally understood that the Investigator is an employee of the Medical Facility.
- 9) If there is any discrepancy or conflict between the terms contained in the Protocol and this Agreement, the terms of the Agreement shall govern and control with regards to legal obligations of the parties and the Protocol shall govern and control with regards to the conduct of the Clinical Study.

II. Commencement of the Clinical Study

- 1) The Clinical Study will be commenced on the basis of a permit from the State Institute for Drug Control, the concurring opinion of the relevant local ethics committee and the relevant multi-center ethical committee (further, the “**Ethics Committees**“).
- 2) Copies of the decision and of the concurring opinion pursuant to par. 1 will be filed at the Medical Facility, with the Investigator, in the documentation about the conduct of the Clinical Study. Copies of the decisions are contained in Appendix no. 5

III. Place and term of conducting the Clinical Study and the study centre

- 1) The Clinical Study shall be conducted at **IV. Internal Hematology Clinic** of the Medical Facility (further, the “**study centre**”), headed by the Investigator as the Principal Investigator and other cooperating persons –

týmem.

- 2) Ke změně řešitelského centra a ve jmenování či doplnění spolupracujících osob může dojít jen po dohodě PPD, poskytovatele a zkoušejícího. Písemný doklad o takové dohodě musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.
- 3) Klinické hodnocení nebude v řešitelském centru zahájeno dříve než vejde v platnost tato smlouva a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je od xxxxxxxx do xxxxxxxxxxxx
- 4) Klinické hodnocení subjektů nebude zahájeno dříve, než bude obdržen souhlas všech příslušných etických komisí a jakákoliv další povolení, která jsou nezbytná k provádění tohoto klinického hodnocení.
- 5) Ukáže-li se v průběhu klinického hodnocení, že nebude možné jej ukončit včas v předpokládaném termínu, zkoušející je tuto skutečnost povinen neprodleně oznámit PPD.

IV.

Základní podmínky pro provádění klinického hodnocení

- 1) Zkoušející provede klinické hodnocení při dodržení této smlouvy, platných právních předpisů, včetně příslušných zákonů o ochraně osobních údajů č. 101/2000 Sb. a zejména zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů, v souladu s poskytnutými informacemi a ve shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:
 - a) v protokolu klinického hodnocení

Study Staff.

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

IV.

Basic conditions for conducting the Clinical Study

- 1) While conducting the Clinical Study, the Investigator shall comply with the Agreement, all valid legal regulations, including any applicable data privacy laws no 101/2000 Coll., and in particular Act no. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals, as amended, Act no. 372/2011 Coll. on Medical Services, as amended, Decree no. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, in accordance with the information provided, and in accordance with the basic conditions and principles provided by:
 - a) the protocol of the Clinical Study issued

vydaném zadavatelem, který je přílohou č. 9 této smlouvy a v souladu s požadavky všech příslušných etických komisí. Případné změny protokolu lze provést jen s písemným souhlasem zadavatele a všech smluvních stran, na základě ohlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv [popř. schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv] a souhlasného stanoviska etické komise, ledaže je to nezbytné k odvrácení akutního nebezpečí hrozícího subjektům hodnocení. Zkoušející se zavazuje na důkaz svého souhlasu postupovat podle protokolu předat PPD podepsanou stranu protokolu nazvanou Protocol Signature Page

- b) v instrukci zadavatele nazvané **Investigator brochure** obsahující veškeré v současné době známé informace o léčivu a jeho vlastnostech. Tento dokument předá zadavatel řešitelskému centru a bude připojen k dokumentaci o provedení klinického hodnocení; a
- c) v povolení vydaném k provedení klinického hodnocení Státním ústavem pro kontrolu léčiv v případech, kdy klinické hodnocení vyžaduje takovéto povolení, jakož i souhlasném stanovisku etických komisí ve smyslu čl. II. smlouvy.

2) Klinické hodnocení bude provedeno ve shodě s etickými normami České lékařské komory, správnou klinickou praxí, podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace Světové asociace lékařů, jakož i směrnicí o Správné klinické praxi (Guideline for Good Clinical Practice) stanovenou mezinárodní konferencí pro harmonizaci technických požadavků pro registraci humánních léčivých přípravků (International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use), (dále jen ICH GCP Guidelines) popř. dalšími příslušnými obecně závaznými dokumenty.

by the sponsor which forms Appendix no. 9 of this agreement and in strict accordance with the requirements of all relevant Ethics Committees. The protocol can be changed only with the written consent of Sponsor and all Parties, on the basis of a notification to the State Institute for Drug Control [or an approval from the State Institute for Drug Control] and the concurring opinion of the Ethics Commission, unless to eliminate an immediate hazard to study subjects. The Investigator agrees, as an evidence of his consent to follow the protocol, to deliver to PPD the signed page of the protocol titled Protocol Signature Page

- b) the Sponsor's instruction titled **Investigator brochure** which contains all presently known information about the Study Drug and its qualities. The Sponsor shall deliver this document to the study centre and it shall be attached to the documentation about the conduct of the Clinical Study; and
- c) the permit to conduct the Clinical Study issued by the State Institute for Drug Control, in cases where such permit is required, and the concurring opinion of the Ethics Commission as specified in art. II. of the agreement.

2) The Clinical Study shall be conducted in accordance with the ethical standards of the Czech Medical Association, good clinical practice, conditions under the World Medical Association's Declaration of Helsinki and the Guideline for Good Clinical Practice set by the International Conference for Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (further the "ICH GCP Guidelines") and other generally accepted applicable documents.

- 3) Během provádění klinického hodnocení poskytovatel a zkoušející (jejich zaměstnanci, ani zmocněnci) (i) nebudou nabízet, slibovat, schvalovat ani přijímat jakékoliv hodnotné předměty, včetně úplatků veřejným činitelům nebo od nich, regulačním orgánům nebo od nich, nebo od kohokoliv nebo komukoliv jinému za účelem ovlivnění, přinucení nebo odměny jakéhokoliv činu, nečinnosti nebo rozhodnutí k zajištění nesprávné výhody, včetně získání nebo zajištění zakázky; a (ii) budou jednat v souladu s veškerými příslušnými protikorupčními nebo protiúplatkářskými zákony a předpisy. Poskytovatel bude, v případě zjištění jakéhokoliv porušení povinností poskytovatele/zkoušejícího týkající se tohoto ustanovení, neprodleně PPD informovat.
- 3) In performing the Clinical Study, Institution and Investigator (and their employees and agents) (i) shall not offer to make, make, promise, authorize or accept any payment or anything of value, including bribes, to or from any public official, regulatory authority or anyone else for the purpose of influencing, inducing or rewarding any act, omission or decision in order to secure an improper advantage, including to or obtain or retain business; and (ii) shall comply with all applicable anti-corruption and anti-bribery laws and regulations. Institution shall notify PPD and Sponsor immediately upon becoming aware of any breach of Institution/Investigator's obligations under this Section.
- 4) Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. a) a b) jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen pracovníkům řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. III. odst. 1 této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI.
- 4) The documents specified in par. 1 (a) and (b) are confidential, and information about their contents may be provided only to employees of the study centre authorized or named pursuant to art. III. par. 1 of this agreement and to institutions specified in art. VI.
- 5) Zkoušející se dále zavazuje předat PPD řádně vyplněný a podepsaný formulář FDA 1572, je-li tento zadavatelem požadován.
- 5) The Investigator agrees further, to deliver to PPD a duly completed and signed form FDA 1572, if the Sponsor requires so.
- 6) Příslušné záznamy týkající se tohoto klinického hodnocení, včetně záznamů o identifikaci subjektů hodnocení, klinických pozorováních, laboratorních testech, přijetí léků a jejich předání, budou náležitě vedeny tak, aby hlavní zkoušející a poskytovatel byli schopni poskytnout zadavateli hodnocení úplně a přesné informace o všech aspektech a výsledcích tohoto klinického hodnocení. Společnosti PPD a/nebo zadavateli bude po přiměřeném avízu umožněno tyto studijní záznamy (včetně výše uvedených) prověřovat a auditovat.
- 6) Adequate records with respect to the Clinical Study shall be maintained, including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition, in all cases sufficient to enable the Principal Investigator and Medical Facility to furnish the Sponsor with complete and accurate information regarding all aspects and results of the Clinical Study. PPD and/or Sponsor shall be allowed to inspect and audit the records (including without limitation records relating to subject identification, clinical observations, laboratory tests, and drug receipt and disposition) and other Clinical Study related information upon reasonable advance notice.

- | | |
|--|---|
| <p>7) Zkoušející a poskytovatel budou informovat společnost PPD o průběhu klinického hodnocení a budou neprodleně informovat společnost PPD o jakémkoliv uskutečněném nebo podezřelém pochybení v provedení hodnocení nebo podvodu ze strany zkoušejícího týmu v souvislosti s tímto klinickým hodnocením.</p> | <p>7) Investigator and Medical Facility will keep PPD informed of the status of the Study, and will immediately notify PPD of any actual or suspected research misconduct or fraud by Study Staff in connection with this clinical trial.</p> |
| <p>8) Poskytovatel pověří řádně kvalifikovaného lékárníka, aby zajistil správné zacházení s hodnoceným léčivem v souladu se Správnou Lékárenskou Praxí.</p> | <p>8) The Medical Facility will authorize a pharmacist to secure proper handling of the Study Drug in accordance with Good Pharmaceutical Practice.</p> |

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a informovaný souhlas

- 1) Nábor subjektů v klinickém hodnocení je kompetitivní. Zkoušející zařadí do klinického hodnocení přibližně ■ subjektů hodnocení.
- 2) Zařazení subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude možné:
 - a) jen s písemným informovaným („ICF“) souhlasem podle § 51 odst. 2 písm. h) zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a § 8 vyhlášky č. 226/2008 Sb., včetně přílohy, ve znění pozdějších předpisů, a po řádném poučení, popř.
 - b) v souladu s požadavky stanovenými v § 52 zák. č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů.
- 3) Při zpracování, vyžádání a uchování ICF jsou PPD, zkoušející i poskytovatel povinni dbát příslušných právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. této smlouvy. Schválený ICF bude poskytovateli/zkoušejícímu poskytnut společností PPD.
- 4) Doklad týkající se této dohody zkoušející

V.

Selection of trial subjects for Clinical Study and informed consent

- 1) The enrolment of Study Subjects in the Clinical Study is competitive. The Investigator shall enrol approximately ■ study subjects into the Clinical Study
- 2) The study subjects may be included in the Clinical Study only:
 - a) with informed written consent (“ICF”) pursuant to § 51 par. 2 (h) of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and § 8 Decree no. 226/2008 Coll., including annex, as amended, and after they have been duly instructed, or
 - b) in compliance with the legal requirements stipulated in § 52 of Act no. 378/2007 Coll., as amended.
- 3) When drafting, requesting and filing the ICF, PPD, the Investigator and the Medical Facility have to comply with the relevant legal regulations and recommendations mentioned, in particular, in art. IV. of this agreement. An approved ICF will be provided to the Medical Facility/Investigator by PPD.
- 4) The Investigator will retain such document

uchová dle interních předpisů svého poskytovatele a na vyžádání poskytne jeho kopii zadavateli klinického hodnocení. Žádný subjekt klinického hodnocení při tom nemůže být zařazen do hodnocení bez získání tohoto ICF.

5) Pokud zkoušející v průběhu klinického hodnocení zjistí, že subjekt hodnocení zařazený do klinického hodnocení nevyhovuje jeho kritériím, v souladu s protokolem subjekt hodnocení z klinického hodnocení vyřadí a okamžitě o tom v souladu s protokolem informuje PPD resp. po dohodě s PPD, v případě výjimky, postupuje v souladu s touto dohodou a výjimkou.

6) Zkoušející, poskytovatel i PPD jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát příslušných právních předpisů o ochraně osobních údajů a informací o osobních poměrech subjektů hodnocení zařazených do klinického hodnocení.

7) Krev, tekutina a tkáňové vzorky odebrané subjektům hodnocení (včetně všech hmotných materiálů získaných z těchto vzorků) („**Biologické vzorky**“) musí být shromažďovány, uchovávány, používány, a předávány pouze v souladu s protokolem a příslušného ICF.

Žádná další množství biologických vzorků nebudou odebírána nebo vyhrazena pro použití ve výzkumu, pokud to není uvedeno v protokolu.

Po ukončení nebo zrušení klinického hodnocení poskytovatel a/nebo zkoušející vrátí nebo zlikviduje biologické vzorky dle pokynů společnosti PPD.

according to the policies of the Medical Facility and will forward a copy to the Sponsor upon request. No subject may be enrolled in the Study until such ICF has been obtained.

5) If the Investigator discovers during the course of the Clinical Study that a study subject included in the Clinical Study does not meet its criteria, he shall in accordance with the protocol remove the study subject from the Clinical Study and immediately in accordance with the protocol inform PPD or, as an exception, after agreement with PPD leave the study subject in the Clinical Study in accordance with this agreement and exception.

6) The Investigator, the Medical Facility, and PPD are required, during the Clinical Study and after it is completed, pursuant to the applicable legal regulations, to ensure protection of personal data and information about personal situation of the study subjects included in the Clinical Study.

7) Blood, fluid, and tissue samples collected from subjects (including any tangible materials derived from such samples) (“**Biological Samples**“) must be collected, retained, used, and transferred only in accordance with the Protocol and the applicable ICF.

No additional quantities of Biological Samples will be collected or reserved for use in research not described in the Protocol.

Upon completion or termination of the Clinical Study, Medical Facility and/or Investigator will deliver or dispose of the Biological Samples according to PPD's instructions.

VI.

Sledování (monitorování) a kontrola průběhu klinického hodnocení

VI.

Monitoring and inspection of the conduct of the Clinical Study

- 1) Průběh a provádění klinického hodnocení, údaje, dokumentace klinického hodnocení a prostory, budou kontrolovány a sledovány ve smyslu právních předpisů a doporučení uvedených zejména v čl. IV. odst.1 této smlouvy pověřenými pracovníky PPD, kterým poskytovatel i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů, vyšetření a jiných záznamů o subjektech hodnocení zařazených do klinického hodnocení.
 - 2) Průběh klinického hodnocení a jeho výsledky mohou být kontrolovány také auditory PPD či zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů. Poskytovatel a zkoušející se zavazují poskytnout zmíněným auditorům veškerá klinická data zapsaná do CRF (case report form) jakož i další relevantní informace, včetně generovaných jako výsledky prováděného klinického hodnocení.
 - 3) Obdrží-li poskytovatel nebo zkoušející oznámení o tom, že místo provádění klinického hodnocení bude předmětem šetření či auditu jakéhokoli státního či kontrolního orgánu, uvědomí o tom neprodleně PPD a předá společnosti PPD a zadavateli kopie jakékoliv korespondence s daným kontrolním orgánem v souvislosti s klinickým hodnocením. Jestliže některá ze smluvních stran neobdrží takové oznámení o šetření či auditu předem, uvědomí PPD při první vhodné příležitosti a dle možností umožní zadavateli předem posoudit a připomínkovat významnou komunikaci s kontrolním orgánem týkající se klinického hodnocení. Poskytovatel a zkoušející umožní společnosti PPD a zadavateli nebo jeho zmocněncům účastnit se regulačních auditů nebo kontrol.
 - 4) Poskytovatel a zkoušející neprodleně provedou veškeré kroky nezbytné k napravení nesrovnalostí nalezených při
- 1) The conduct of the Clinical Study, data, study records and facilities, shall be inspected and monitored in accordance with the legal regulations and recommendations stated, in particular, in art IV. par. 1 of this agreement by PPD's authorized employees, to whom the Medical Facility and the Investigator shall permit access to all information acquired in the Clinical Study and to all results of laboratory tests, examinations and other records about the study subjects included in the Clinical Study.
 - 2) The conduct and results of the Clinical Study may also be inspected by PPD's or the Sponsor's auditors; this does not affect the right of inspection of the relevant authorities of the Czech Republic and foreign inspection offices. The Medical Facility and the Investigator agree to provide to the above-mentioned auditors all clinical data recorded in the CRF (case report form) as well as other relevant information, including information generated as results of the conducted Clinical Study.
 - 3) In the event that the Medical Facility or Investigator receives notice that the Clinical Study site shall be the subject of an investigation or audit by any governmental or regulatory authority, the Party receiving such notice shall inform PPD immediately and shall provide PPD and Sponsor copies of any correspondence to or from a regulatory authority relating to the Clinical Study. In the event that any of the Parties does not receive prior notice of such investigation or audit, the party shall notify PPD at the first available opportunity and, when practicable, will permit Sponsor to review and comment in advance upon any significant communication to a regulatory authority concerning the Clinical Study. The Medical Facility and the Investigator will allow PPD, Sponsor or its designee to attend any regulatory audits or inspections.
 - 4) The Medical Facility and the Investigator shall promptly take steps to correct any deficiencies found by any such monitoring

monitораční návštěvě, kontrole či auditu.

- 5) Každý ze subjektů klinického hodnocení musí být poučen podle čl. V. odst. 2 této smlouvy a informován také o tom, že údaje získané o něm v průběhu klinického hodnocení mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným kontrolním orgánům.

VII. Jiná ustanovení

- 1) PPD poskytne poskytovateli a zkoušejícímu veškerý materiál vymezený protokolem klinického hodnocení, který je nezbytný k provádění klinického hodnocení tak, aby mohla být dodržena doba trvání klinického hodnocení předpokládaná v čl. III. této smlouvy.
- 2) Společností PPD poskytnuté hodnocené léčivo i ostatní materiál, jejichž specifikace je uvedena v protokolu o klinickém hodnocení (čl. IV. odst. 1 písm. a) této smlouvy) použije řešitelské centrum a zkoušející pouze pro provádění klinického hodnocení. Všechny hodnotící materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí řešitelské centrum a zkoušející PPD. Hodnocené léčivo bude dodáno do nemocniční lékárny Poskytovatele.
- 3) hodnocené léčivo může být uchováváno, subjektům klinického hodnocení podáno, nebo s ním nakládáno pouze prostřednictvím studijního týmu, pod přímým dohledem zkoušejícího, a to pouze v rámci vedení tohoto klinického hodnocení. Hodnocené léčivo nesmí být poskytnuto jiné třetí osobě mimo osob přesně stanovených v protokolu a musí být použito pouze v souladu s podmínkami protokolu nebo dle instrukcí společnosti PPD nebo zadavatele.
- 4) Poskytovatel a zkoušející budou uchovávat dokumentaci ohledně použití a podání hodnoceného léčiva a vrátí nebo zajistí likvidaci hodnoceného léčiva a materiálů na

visits, inspection or audit.

- 5) Each of the study subjects must be instructed pursuant to art. V. par. 2 of this agreement and also informed that the data acquired about him in the course of the Clinical Study may be used and submitted to the appropriate inspection authorities for purposes of inspection.

VII. Other provisions

- 1) PPD shall provide the Medical Facility and the Investigator with all materials specified by the Clinical Study protocol, which are necessary to conduct the Clinical Study, so that the term of the Clinical Study provided in art. III. of this agreement can be met.
- 2) The study centre and the Investigator shall use the Study Drug and other material provided by PPD, the specifications of which are provided in the Clinical Study protocol (art. IV par. 1 (a) of this agreement), only for conducting the Clinical Study. The study centre and the Investigator shall return to PPD all evaluation materials, which are not used in the Clinical Study. The Study Drug will be delivered to the pharmacy of the Medical Facility.
- 3) The Study Drug may be handled, stored and administered only by Study Staff under the direct supervision and control of the Investigator, and only for the purpose of conducting the Study. The Study Drug may not be transferred to any third party except as specifically provided in the Protocol, and may be used only in accordance with the Protocol or as otherwise directed by PPD or Sponsor.
- 4) The Medical Facility and the Investigator will maintain records on the use and disposition of the Study Drug, and will deliver or dispose of the Study Drug and

konci klinického hodnocení nebo jeho předčasného ukončení dle instrukcí společnosti PPD a na náklady zadavatele.

- 5) Zkoušející a poskytovatel se zavazují uschovat veškerou dokumentaci o provedení klinického hodnocení i dokumentaci vztahující se k subjektům hodnocení až do doby, kdy zadavatel nebo PPD oznámí zkoušejícímu či poskytovateli, že další uschovávání dokumentace není potřeba, nejméně však po dobu 15 let od data ukončení klinického hodnocení. Pro případ, že prvotní údaje budou dostupné pouze v elektronické podobě, zavazuje se zkoušející pro účely jejich ověření pořídit výtisky těch dat, která se týkají subjektů hodnocení a jsou významná pro klinické hodnocení. Tyto výtisky budou opatřeny datem a podpisem zkoušejícího a řádně uchovány. Poskytovatel a zkoušející nebudou likvidovat žádná data nebo dokumenty bez předchozího písemného oznámení zadavateli a možnosti dalšího skladování na náklady zadavatele.
- 6) Poskytovatel a zkoušející budou uchovávat aktuální zdravotní dokumentaci subjektů hodnocení a zaručí její přesnost, úplnost, čitelnost a včasné doručení záznamů klinického hodnocení (CRF) a veškerých dalších požadovaných záznamů zadavatelů.
- 7) Zadavatel bude oprávněn uchovávat originály všech CRF (Case Report Forms), které budou zároveň jeho vlastnictvím. Originály všech dalších záznamů a materiálů budou uchovány zdravotnickým zařízením a bude s nimi nakládáno dle platných zákonů a nařízení. Na vyžádání budou kopie těchto dokumentů poskytnuty zadavateli.
- 8) Poskytovatel a zkoušející se zavazují, že pokud použijí k provedení analýzy nebo jiných úkonů pro účely klinického hodnocení jakékoliv externí pracoviště, zajistí, aby toto externí pracoviště bylo způsobilé k provedení takové práce podle zásad správné laboratorní

equipment at the completion or termination of the Clinical trial according to PPD's instructions and at Sponsor's cost.

- 5) The Investigator and the Medical Facility agree to preserve all documentation about the conduct of the Clinical Study and documentation related to the trial subjects until Sponsor or PPD inform the Medical Facility or the Investigator that further preservation is not necessary, but at least for 15 years from the date the Clinical Study is completed. If any source data are kept on computer files only, for the purpose of source data verification, the Investigator agrees to make a print out of all data related to the study subjects relevant to the Clinical Study. These print-outs will be dated and signed by the Investigator and duly retained as source documents. The Medical Facility and Investigator will not destroy any records or documents without first providing Sponsor with written notice and the opportunity to further store them at Sponsor's cost and expense.
- 6) The Investigator and the Medical Facility will maintain up-to date medical records of the study subjects, and will ensure the accuracy, completeness, legibility and timeliness of data reported to the Sponsor in the case report forms (CRFs) and in all required reports.
- 7) The Sponsor will be entitled to keep originals of all case reports forms, which will be the property of the Sponsor. The originals of all other records and materials will be maintained by the Medical Facility and will be held in accordance with all applicable laws and regulations. A copy of such materials will be provided to the Sponsor upon request.
- 8) The Medical Facility and the Investigator agree that if any external facility is used to perform analyses or other procedures for the purposes of the Clinical Study, they will ensure that the external facility is qualified to perform such work pursuant to the principles

a klinické praxe a dle této smlouvy. Způsobilost externího pracoviště se prokazuje příslušným certifikátem uděleným pracovišti k provádění takovýchto analýz nebo úkonů. Dále poskytovatel a zkoušející zajistí, aby bylo externí pracoviště vázáno toutéž dohodou o důvěrnosti jako smluvní strany. Poskytovatel ponese odpovědnost za výkony jakýchkoliv takových třetích stran a zajistí, že zkoušející ani žádný z členů studijního týmu nemá finanční zájem v takovém pracovišti/třetí straně.

9) Zkoušející a poskytovatel se zavazují, že nebudou používat názvu ani výrobků PPD či zadavatele souvisejících s prováděním tohoto klinického hodnocení za účelem jakékoli propagace či reklamy bez jejich předchozího souhlasu.

10) Poskytovatel a zkoušející souhlasí, že zadavatel může uveřejnit informace o klinickém hodnocení na veřejně přístupných internetových stránkách, včetně názvu a kontaktních informací poskytovatele a jména zkoušejícího a kromě výše uvedeného nebo zákonné povinnosti, nepoužije zadavatel, poskytovatel, nebo zkoušející jméno další smluvní strany bez jejího předchozího písemného souhlasu.

VIII.

Nežádoucí příhody v průběhu klinického hodnocení

- 1) Zkoušející je povinen bezodkladně sdělit PPD telefonicky, faxem či elektronickou poštou – jak je uvedeno v protokolu - jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu, jakož i závažný nežádoucí a neočekávaný nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení.
- 2) Nežádoucí a závažné nežádoucí příhody jakož i závažné nežádoucí účinky a neočekávané závažné nežádoucí účinky jsou definovány v § 3 odst. 4-6 zákona č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů,

of good laboratory and clinical practice and according to this Agreement. The qualification of the external facility shall be proved by the appropriate certificate issued to the facility to perform such analyses or procedures. In addition, the Medical Facility and the Investigator agree to ensure that the external facility shall be bound by the same confidentiality agreement that applies to the Parties. The Medical Facility will remain liable for the performance of any such third parties, and will ensure that neither the Investigator nor any Study Staff have any financial interest in such facility/third parties.

9) The Investigator and the Medical Facility agree not to use the name or products of PPD or Sponsor connected with the Clinical Study for purposes of promotion or advertising without their prior consent.

10) Medical Facility and Investigator agree that Sponsor may include information about the Clinical Study on publicly accessible internet sites, including the name and contact information for the Medical Facility and/or Investigator, and except for the foregoing, or as required by law, none of Sponsor, Medical Facility or Investigator will use the name of another party without getting permission first..

VIII.

Adverse events in the course of the Clinical Study

- 1) The Investigator shall, without delay, inform PPD by telephone, fax or electronic mail – as outlined in the Protocol – of any serious adverse events or serious adverse drug reactions and unexpected adverse drug reactions, which occur during the Clinical Study.
- 2) Adverse events and serious adverse events as well as serious adverse drug reactions and unexpected serious adverse drug reactions are defined in § 3 par. 4-6 of Act no. 378/2007 Coll., as amended, and are to be recorded and

a podléhají zaznamenání a hlášení zkoušejícím dle tohoto zákona jakož i v souladu s ICH GCP Guidelines.

reported by the Investigator pursuant to the above Act and pursuant to the ICH GCP Guidelines.

IX. Pojištění a odškodnění

- 1) Zadavatel, v souladu s ust. § 52 zák. č. 378/2007 Sb. v platném znění, zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení. Kopie potvrzení o pojištění subjektů hodnocení je přílohou č. 4 této smlouvy.
- 2) Poskytovatel a zkoušející budou písemně informovat zadavatele o jakémkoliv nároku vztahujícímu se k onemocnění nebo poranění vzniklému v souvislosti s hodnoceným léčivem.
- 3) Pojištění v odst. 1) se nevztahuje na případy, kdy došlo k zařazení subjektu hodnocení do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu či k poškození subjektu hodnocení na základě nedbalosti, protiprávního jednání nebo jiných činů či opomenutí zkoušejícího či jiného člena studijního týmu, porušením protokolu či instrukcí předaných řešitelskému centru PPD či zadavatelem.
- 4) Zkoušející a poskytovatel se zavazují písemně informovat PPD a zadavatele o jakémkoli případě reklamace vad hodnocených léčiv a dalších výrobků použitých při klinickém hodnocení, které poskytnul zadavatel či PPD.
- 5) Poskytovatel a zkoušející budou udržovat v platnosti odpovídající pojištění odpovědnosti na pokrytí nároků vzniklých jejich nedbalostí, protiprávním jednáním nebo dalších jiných činů či opomenutí a na žádost společnosti PPD a/nebo zadavatele

IX. Insurance and indemnification

- 1) The Sponsor, in accordance with par. 52 of Act No. 378/2007 Coll. as amended, has arranged liability insurance for the Investigator and the Sponsor for the entire duration of the Study, through which compensation in the event of death or in the event of injury to the health of the study subjects as result of conducting the Study is also covered. A copy of confirmation about the insurance of the study subjects forms Appendix no. 4 to this agreement.
- 2) The Medical Facility and Investigator will notify Sponsor in writing of any claim relating to illness or injury from the Study Drug.
- 3) The insurance in par. 1) does not apply in cases where a study subject was included without obtaining informed consent or where a study subject was injured due to negligence, willful misconduct or other actions or omissions of the Investigator or another Study Staff, or violation of the protocol or instructions given to the study centre by PPD or Sponsor.
- 4) The Investigator and the Medical Facility agree to inform PPD and Sponsor in writing about any instance of recall of Study Drug and other products used in the Clinical Study provided by the Sponsor or PPD.
- 5) Medical Facility and Investigator will maintain adequate insurance coverage for any claims arising from their negligence, willful misconduct or other actions or omissions and will provide a copy of a certificate of insurance (or other written documentation evidencing such insurance) upon request of

poskytnou kopii pojistného certifikátu (nebo jiného písemného dokladu o existenci takového pojištění). Pokud je dané pojištění poskytnuto státní organizací, splní poskytovatel všechny nezbytné požadavky k tomu aby bylo nadále způsobilé takové pojištění udržovat v průběhu klinického hodnocení.

- 6) Smluvní strany se zavazují plně spolupracovat při řešení případů uvedených v tomto článku IX.

X.

Ochrana důvěrných informací

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace úmyslně nebo opomenutím poskytnuté PPD a zadavatelem vztahující se ke klinickému hodnocení, nebo vygenerované v průběhu klinického hodnocení, nebo jako produkt použití údajů z klinického hodnocení, nebo jeho dokumentaci; zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace třebaže nejsou PPD či zadavatelem označené vysloveně jako důvěrné. Důvěrné informace budou používány pouze pro účely klinického hodnocení nebo péče o subjekty hodnocení. Důvěrnost vlastnických informací, publikací, publikačních práv, práv z duševního vlastnictví a odškodnění přetrvává i po ukončení klinického hodnocení.
- 2) Důvěrné informace budou zveřejněny studijnímu týmu dle potřeby.
- 3) Za důvěrné informace se nepovažují informace, které jsou v době předání považovány za dlouhodobě známé mezi odbornou veřejností nebo byly publikovány.
- 4) Poskytovatel a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, krom těch

PPD or Sponsor. If applicable insurance is provided by a governmental agency, the Medical Facility shall satisfy all requirements necessary to remain eligible for such governmental insurance during the Clinical Study.

- 6) The Parties agree to cooperate fully in resolving the situations described in this article IX.

X.

Protection of confidential information

- 1) Confidential information for purposes of this Agreement means any information provided by PPD and the Sponsor relating to the Clinical Study, or generated in the course of the Clinical Study, or as a result of using data from the Clinical Study, or its documentation; it includes, in particular, information about the structure, composition, ingredients, samples, know-how, technical procedures and processes, as well as other information, even if it is not expressly identified as confidential by PPD or the Sponsor. Confidential Information shall be used only for the purposes of the Clinical Study or in connection with study subject care. Confidentiality of proprietary information, publication, publicity rights, intellectual property rights and indemnification shall survive the completion of this Clinical Study.
- 2) Confidential information will be disclosed to Study Staff on a need to know basis.
- 3) Confidential information does not include information which is, at the time it is delivered, considered to have been known for a long time among the expert public or which was published.
- 4) The Medical Facility and the Investigator may not make the confidential information

uvedených v článku XI. této smlouvy, nebo je používat pro účel jiný, než určený v instrukcích PPD. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví PPD a zadavatele a budou drženy zdravotnickým zařízením a zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy poskytovatel nebo zkoušející prokážou, že se jedná o informace veřejně přístupné.

available to third parties except as permitted in article XI. of this Agreement, or use it for a purpose other than as specified in PPD's instructions. Confidential information shall belong exclusively to the Sponsor, and shall be maintained in secrecy by the Medical Facility and the Investigator at a place assigned for such information, except in cases where the Medical Facility or the Investigator prove that the information is publicly available.

- 5) Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit (například na základě žádosti příslušného soudu, příslušného správního úřadu či jiné vládní instituce), poskytovatel nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí PPD. Smluvní strany se zavazují zveřejnit důvěrné informace v zákonem stanovených případech oprávněným subjektům popř. etické komisi a osobám pověřeným PPD pouze v nezbytně nutném rozsahu.
 - 6) PPD, poskytovatel a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jímž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.
 - 7) Poskytovatel a zkoušející se zavazují předat PPD po ukončení klinického hodnocení všechny jim svěřené materiály, dokumenty a informace s výjimkou případů stanovených zákonem.
 - 8) Smluvní strany se zavazují uschovávat veškeré dokumenty a informace týkající se finančních vyrovnání mezi smluvními stranami důvěrně a odděleně od ostatních dokumentů.
 - 9) Mlčení zadavatele v souvislosti s přeloženým návrhem publikace ze strany zdravotnického zařízení nebo zkoušejícího nesmí být bráno jako souhlas. V případě
- 5) If it is necessary to make confidential information available for reasons provided by law (including but not limited to an order or requirement of a court of competent jurisdiction, administrative agency or other governmental body), the Medical Facility or the Investigator shall inform PPD of this without delay. The Parties agree to make confidential information public in cases provided by law to authorised subjects or the Ethics Commission and persons authorized by PPD only to the extent necessary.
 - 6) PPD, the Medical Facility and the Investigator agree to inform all persons participating in the Clinical Study and persons to whom confidential information is made available about the duty of secrecy in accordance with this agreement; such persons are then bound by the same duty of secrecy.
 - 7) The Medical Facility and the Investigator agree to deliver to PPD, after completion of the Clinical Study, all materials, documents and information received from PPD, except for cases provided by law.
 - 8) The Parties agree to keep all documents and information concerning the financial arrangements between the Parties confidential and separate from other documents.
 - 9) Sponsor's lack of response to the Institution or Investigator with regard to a suggested publication must not be understood as an approval. If requested by the Institution, this

návrhu ze strany zdravotnického zařízení, každá publikace musí být komunikována se zadavatelem zvlášť.

must be discussed with Sponsor on a case by case basis.

XI.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) Výsledky klinického hodnocení jsou výlučným vlastnictvím zadavatele. Jakékoliv vynálezy a/nebo objevy uskutečněné zdravotnickým zařízením nebo zkoušejícím v průběhu klinického hodnocení nebo v důsledku použití dat z klinického hodnocení (dále jen „vynálezy“) budou oznámeny společnosti PPD. Zadavatel je výlučným vlastníkem takových vynálezů. Případné patentové žádosti k vynálezům či vylepšením stávajících léčebných postupů vytvořených v průběhu nebo z výsledků klinického hodnocení budou přihlášeny na jméno **Millennium Pharmaceuticals, Inc.** a poskytovatel a zkoušející podepíše dokumenty nebo jinak zajistí vlastnictví takových výsledků zadavatelem.
- 2) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou zdravotnickým zařízením či zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele, dokud nebude klinické hodnocení ukončeno nebo uzavřeno ve všech centrech podílejících se na provedení klinického hodnocení a dokud nebudou veškerá data analyzována zadavatelem. Rozhodnutí o možnostech publikace je v plné zodpovědnosti zadavatele. Poskytovatel a zkoušející se zavazují, že projednají se zadavatelem publikaci prací či ústních prezentací včetně odborných rukopisů, abstraktů, plakátů a obrazových prací o průběhu či výsledcích klinického hodnocení nejméně šedesát (60) dnů před předáním publikace do tisku. Na žádost zadavatele vyjme poskytovatel a/nebo zkoušející jakékoliv důvěrné informace (kromě výsledků klinického hodnocení).

- 3) Pokud bude vytvořena publikační komise,

XI.

Ownership, protection, and publication of Clinical Study results

- 1) The results of the Clinical Study are owned exclusively by the Sponsor. Any inventions and/or developments discovered by the Medical Facility or the Investigator in the conduct of the Clinical Study or as a result of using data from the Clinical Study (further, the “**Inventions**”) will be reported to PPD. The Sponsor is the exclusive owner of such Inventions. Any patent applications to inventions or improvements of existing medical procedures discovered in the course of or from the results of the Clinical Study will be registered in the name of **Millennium Pharmaceuticals, Inc.**, and Medical Facility and Investigator will execute such documents and take such other actions to protect Sponsor’s ownership of such Inventions.
- 2) Neither the Medical Facility nor the Investigator shall publish the results of the Clinical Study or part thereof until the Clinical Study has been completed or terminated at all sites participating in the Clinical Study and all data has been received and analyzed by Sponsor. Decisions about publication opportunities are fully within the Sponsor’s responsibility. The Medical Facility and the Investigator agree that they will discuss publication of any publications or oral presentations, including without limitation expert manuscripts, abstracts, posters, and visual works about the course or results of the Clinical Study with the Sponsor at least sixty (60) days prior to the proposed submission of such drafts. If requested by Sponsor, the Medical Facility and/or Investigator will remove any Confidential information (other than Clinical Study results).

- 3) If a publication committee has been formed,

pozdrží poskytovatel a zkoušející vydání a zveřejnění dat nebo výsledků z klinického hodnocení do doby po uveřejnění publikace takovou komisí.

- 4) Zároveň má zadavatel právo vyžadovat, aby jakákoliv publikace nebo prezentace týkající se práce popsané v této smlouvě přiznala podporu zadavatele.
- 5) Poskytovatel a zkoušející berou na vědomí, že nesmějí vydat žádnou odbornou publikaci k objevům či hodnocenému léčivu dříve, než zadavatel podá patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků klinického hodnocení bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu. V takovém případě, na žádost zadavatele, bude pozdrženo veškeré vydání nebo popis o dalších devadesát (90) dní.

XII. Trestní bezúhonnost

- 1) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že jemu a podle jeho nejlepších vědomostí ani žádnému jinému členu studijního týmu nebyl nikdy vysloven zákaz činnosti ani nebyl trestán za spáchání trestného činu, za který může být lékaři zákaz činnosti ve zdravotnictví nebo účasti v klinickém hodnocení uložen.
- 2) Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že on ani žádný z členů studijního týmu nikdy nebyl v souvislosti s prováděním klinického hodnocení obviněn, vyšetřován ani odsouzen.
- 3) Zkoušející bude neprodleně informovat společnost PPD, pokud dojde k jakémukoliv takovému vyšetřování, diskvalifikaci, vyloučení, odsouzení nebo zákazu činnosti.

XIII. Řešení sporů a smírčí řízení

the Medical Facility and Investigator will not publish or disclose Clinical Study data or results prior to publication by the committee.

- 4) In addition, the Sponsor shall have the right to require that any publication or presentation concerning the work performed hereunder acknowledges the Sponsor's support.
- 5) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that they may not issue any expert manuscript about the discoveries or the Study Drug before the Sponsor applies for patent registration, if, given the nature of the Clinical Study results, such application is possible. In this case, upon Sponsor's request, they will delay any publication or disclosure for at least an additional ninety (90) days.

XII. Clean criminal records

- 1) The Investigator represents and warrants that neither he nor, to the best of his knowledge, any other member of the Study Staff, was ever prohibited from practicing or was sentenced for a crime for which a doctor may be prohibited from practicing in the medical field or banned from conducting clinical trials.
- 2) The Investigator declares that neither he nor any member of the Study Staff has ever, in connection with the conduct of a Clinical Study, been accused, investigated or convicted.
- 3) Investigator will notify PPD immediately if any such investigation, disqualification, debarment, conviction, or ban occurs.

XIII. Dispute resolution and conciliation proceedings

- 1) Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí platnými zákony a předpisy České republiky.
 - 2) Smluvní strany se zavazují při provádění klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit smírným jednáním obvyklým u smluvních stran.
 - 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že k projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou vyřešeny smírem podle odst. 2, jsou příslušné soudní orgány České republiky, nedohodnou-li se na rozhodčím řízení před rozhodcem či rozhodčími orgány.
- 1) The Parties have agreed that the legal relationships arising under this agreement shall be governed by the valid laws and regulations of the Czech Republic.
 - 2) The Parties agree to assist each other in conducting the Clinical Study and to resolve any disputes or differences of opinion about work procedures and methods through their usual negotiations.
 - 3) The Parties take note of and agree that any disputes which are not settled through cooperation pursuant to par. 2 shall come under the jurisdiction of the courts of the Czech Republic, unless they agree on an arbitration proceeding before an arbitration judge or arbitration court.

XIV. Finanční vyrovnání

- 1) Poskytovatel bere na vědomí a souhlasí s tím, že platby za subjekty hodnocení v tomto klinickém hodnocení jsou přebírány společností PPD od zadavatele, a tudíž že společnost PPD nebude povinná provádět platby poskytovateli dříve, než tyto platby za subjekty hodnocení budou od zadavatele obdrženy. PPD učiní všechna dostupná opatření, aby zajistila, že tyto platby budou obdrženy od zadavatele včas
 - 2) Poskytovatel je plně zodpovědný za platby třetím stranám, za krytí veškerých vlastních nákladů spojených s prováděním klinického hodnocení, včetně nákladů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na klinickém hodnocení, s výjimkou nákladů uhrazených na základě této smlouvy nebo jejího písemného dodatku.
 - 3) Poskytovatel a zkoušející berou na vědomí, že společnost PPD je povinná v souladu se zákonem o správě daní a poplatků uvést v daňovém přiznání místně příslušnému Finančnímu úřadu veškeré platby, které budou z titulu této smlouvy vyplaceny.
- 1) The Medical Facility takes into account and agrees that PPD receives the payments for study subjects in this Clinical Study from a Sponsor. Thus, PPD will not be obliged to pay to the medical facility prior receipt of the payments for study subjects from the Sponsor. PPD undertakes to take all steps to ensure that the payments will be received from the Sponsor on time.
 - 2) The Medical Facility is fully responsible for payments to third parties and paying its own expenses connected with the Clinical Study, including costs for therapy in the event of injury to health of the study subjects resulting from their participation on the Clinical Study, with the exception of expenses reimbursed on the basis of this agreement or a written amendment to it.
 - 3) The Medical Facility and the Investigator take note of the fact that PPD is required, in accordance with the act on taxes and fees, to report to the appropriate Financial Office all payments, which will be paid on the basis of this agreement.

XIV. Financial provisions

- | | |
|--|--|
| <p>4) Poskytovatel a zkoušející se zavazují, že jejich lékařský úsudek vzhledem k subjektům hodnocení nebude nijak ovlivněn finančním ohodnocením obdrženým dle této smlouvy.</p> | <p>4) The Medical Facility and the Investigator agree that their medical judgment with respect to the study subjects will not be affected by the compensation they receive under this Agreement.</p> |
| <p>5) Poskytovatel a zkoušející potvrzují, že takové finanční ohodnocení nepřekračuje reálnou tržní hodnotu poskytovaných služeb.</p> | <p>5) The Medical Facility and the Investigator confirm that such compensation does not exceed the fair market value of the services they are providing</p> |
| <p>6) Zdravotnické zařízení a zkoušející potvrzují, že jim nebyly poskytnuty žádné platby, jež by je ovlivnily k nákupu nebo předepsání jakýchkoliv léčiv, zařízení nebo produktů.</p> | <p>6) The Medical Facility and the Investigator confirm that no payments are being provided to them for the purpose of inducing them to purchase or prescribe any drugs, devices or products.</p> |
| <p>7) Poskytovatel a zkoušející nebudou účtovat žádnému subjektu hodnocení, pacientovi, poskytovateli pojištění, státnímu orgánu, nebo jakékoliv třetí straně za produkty nebo položky poskytnuté poskytovateli nebo zkoušejícímu bezplatně zadavatelem nebo jeho jménem, jakožto za jakékoliv návštěvy, služby nebo výdaje vynaložené během klinického hodnocení, které byly proplaceny zadavatelem nebo jeho jménem.</p> | <p>7) The Medical Facility and the Investigator will not bill any study subject, patient, insurer, governmental agency or any other third party for any products or items provided free by or on behalf of Sponsor to the Medical Facility or Investigator or for any visits, services or expenses incurred during the Clinical Study for which they have received compensation from or on behalf of Sponsor.</p> |
| <p>8) Platby budou prováděny dle Přílohy č. 1 smlouvy.</p> | <p>8) Payment will be made as set out in Appendix no. 1 hereto.</p> |
| <p>9) Poskytovatel se zavazuje z obdržených plateb dle přílohy č. 1 vyplatit odměny zkoušejícímu a členům studijního týmu, včetně farmaceuta, dle vnitřních směrnic poskytovatele. Společnost PPD se zavazuje, že ani PPD ani zadavatel neuzavřou separátní smlouvu se zkoušejícím ani jiným zaměstnancem poskytovatele v souvislosti s prováděním tohoto klinického hodnocení.</p> | <p>9) The Medical Facility agrees to reimburse the Investigator and/or the Study Team, including the Delegated Pharmacist out of the received funds as per Appendix no. 1 hereto, according to the internal regulations of the Medical Facility. PPD warrants that neither PPD, nor the Sponsor will enter into any ancillary Agreement with the Investigator or any employee of the Medical Facility in connection with the conduct of this Clinical Study.</p> |

**XV.
Doba platnosti smlouvy**

- 1) Tato smlouva se uzavírá na dobu provádění

**XV.
Term of the agreement.**

- 1) This agreement is concluded for the duration

klinického hodnocení, přibližně
XXXXXXXXXXXX

of the Clinical Study, approximately until
XXXXXXXXXX

- 2) V následujících případech je kterákoliv ze smluvních stran oprávněna ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, která je účinná po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení smluvním stranám:
- a) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy;
- b) pokud některá smluvní strana provede se svými věřiteli vyrovnání nebo bude-li na její majetek prohlášen konkurs;
- c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;
- d) bude-li riziko pro subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno;
- e) pokud potřebné oprávnění, ohlášení, povolení nebo souhlas nezbytné k provedení klinického hodnocení jsou revokovány, pozbudou platnosti bez příslušného prodloužení, klinické hodnocení je pozastaveno, zakázáno, nebo není zahájeno ve stanovené době od vzniku oprávnění;
- f) v případě, že vhodné subjekty hodnocení nejsou do klinického hodnocení zařazeny včas, takže je ohrožen dohodnutý časový rozvrh.
- 3) PPD má dále právo ukončit či přerušit klinické hodnocení a zároveň ukončit tuto smlouvu písemnou výpovědí, kdykoliv a z jakéhokoli důvodu, účinnou po uplynutí 30 dnů ode dne následujícího po doručení zkoušejícímu a poskytovateli. Společnost PPD může dále ukončit smlouvu z následujících důvodů:
- a) v případě ukončení smluvního vztahu mezi firmou PPD Development LLC nebo PPD Global Limited nebo jakoukoli jinou společností ve skupině PPD, a
- 2) In the following situations any of the Parties may terminate this agreement by giving 30 days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Parties:
- a) if any party fails to fulfil any of the provisions of this agreement;
- b) if any party settles with its creditors or goes into bankruptcy;
- c) if any party loses its authorization to practice in the given field;
- d) if the risk for study subjects increases disproportionately;
- e) if a necessary authorization, notification, permit or consent necessary for conducting of the Clinical Study is revoked, its validity expires without appropriate extension, the Clinical Study is suspended, prohibited or is not commenced within the statutory time period from the date that the authorization arose;
- f) in the event of an inadequate rate of adding suitable study subjects to the Clinical Study which endangers the agreed time schedule.
- 3) PPD may further terminate or interrupt the Clinical Study and at the same time terminate this agreement at any time and for any reason by giving 30 days written notice, which begins to run on the day after the notice is delivered to the Investigator and the Medical Facility. PPD may also be terminating the agreement for any of the following reasons:
- a) if the contractual relationship between PPD Development LLC or PPD Global Limited or any other company within the PPD Group, depending on which of these

- zadavatelem podle toho, která z těchto společností uzavřela smlouvu se zadavatelem;
- b) jestliže nábor subjektů hodnocení v řešitelském centru nebyl ukončen, avšak celkový počet subjektů hodnocení povolených pro klinické hodnocení byl již naplněn; nebo
- c) jestliže se zkoušející stane nedůvěryhodným či bude diskvalifikován z provedení klinického hodnocení (debarment and disqualification) a bude zařazen na tzv. „černou listinu“ vedenou FDA v souladu s Generic Drug Enforcement Act z roku 1992.
- 4) Smluvní strany se mohou kdykoliv písemně dohodnout na ukončení této smlouvy.
- 5) Okamžitě po obdržení žádosti o ukončení zastaví poskytovatel a zkoušející jak nábor dalších subjektů do hodnocení, tak v lékařsky přípustném rozsahu doprovodné procedury podstupované pacienty, kteří již do hodnocení vstoupili, a v možné míře omezí vznik dodatečných nákladů a výdajů.
- 6) Společnost PPD bude provádět platby pouze za subjekty hodnocení zařazené do data ukončení a za které zadavatel obdržel řádně vyplněné formuláře CRF s vyřešenými dotazy s nimi souvisejícími.
- 7) Pokud společnost PPD či zadavatel získá v období plnění této smlouvy informace, které zpochybňují bezpečnost či účinnost hodnoceného léčiva nebo souvisejícího produktu, mohou smluvní strany ukončit platnost této smlouvy s okamžitou platností.
- 8) Pokud dojde k odsouhlasení hodnoceného léčiva americkým úřadem pro kontrolu léčiv (FDA), provedou smluvní strany v dobré víře modifikaci této smlouvy tak, aby (a) snížily počet sledovaných subjektů hodnocení a/nebo (b) upraví příslušná ustanovení této
- companies has concluded the contract with the Sponsor, and the Sponsor terminates;
- b) if the overall study enrolment has been met but the enrolment in the study centre has not been completed yet; or
- c) if the Investigator is debarred or disqualified under the Generic Drug Enforcement Act of 1992 and is added to the „Black list“ maintained by FDA.
- 4) The Parties may terminate this agreement by written agreement at any time.
- 5) Immediately upon receipt of a notice of termination, the Medical Facility and the Investigator shall cease entering subjects into the study; cease conducting procedures to the extent medically permissible on subjects already entered into the study, and refrain from incurring additional costs and expenses to the extent possible.
- 6) PPD shall make payment only with respect to subjects enrolled in the Clinical Study up to the date of termination for whom Sponsor has received completed CRFs and resolution of related queries.
- 7) Notwithstanding anything herein to the contrary, if during the term of this Agreement, information becomes available to PPD or Sponsor which places the safety or efficacy of the Study Drug or related product in doubt, the parties may terminate the Agreement immediately.
- 8) If the Study Drug is approved by FDA, the parties shall negotiate, in good faith, a modification of this Agreement to (a) reduce the number of study subjects to be studied, and/or (b) modify any other relevant provision of this Agreement.

smlouvy.

- 9) Po dokončení či předčasném ukončení klinického hodnocení jsou poskytovatel a/nebo zkoušející povinni předložit společnosti PPD závěrečnou zprávu zahrnující všechny příslušné informace týkající se klinického hodnocení tak, jak je popsáno v protokolu, včetně všech dat a výsledků klinického hodnocení a rovněž jsou povinni navrátit všechny informace zadavatele či společnosti PPD jejich příslušnému majiteli.
- 9) Upon completion of the Study or earlier termination thereof, Medical Facility and/or Investigator shall prepare and forward a final report containing all relevant information for the Clinical Study as described in the Protocol, including all data and Clinical Study results to PPD, and shall return all PPD and Sponsor Information, as defined herein, to its respective owner.
- 10) Po dokončení či předčasném ukončení hodnocení bude veškeré nepoužité hodnocené léčivo, vybavení a příslušné studijní materiály poskytnuté poskytovateli a/nebo zkoušejícímu společností PPD či zadavatelem vráceny společnosti PPD nebo zničeny dle písemných instrukcí společnosti PPD.
- 10) Upon completion of the Clinical Study or early termination thereof, all unused Study Drug, compounds, devices and related Clinical Study materials furnished to Medical Facility and/or Investigator by or on behalf of Sponsor or PPD shall be returned to PPD or disposed of following PPD's written instructions.

XVI.

Společná a závěrečná ustanovení

- 1) Každá ze smluvních stran uznává, že jakékoli porušení prohlášení či záruk kdykoli po dobu platnosti této smlouvy představuje v každém případě porušení této smlouvy se všemi důsledky zakotvenými v českých právních předpisech pro případ neplnění závazků plynoucích z této smlouvy příslušnou stranou. Porušením prohlášení či záruky se míní, že toto prohlášení nebo záruka není pravdivá, úplná nebo správná.
- 1) Each of the Parties acknowledge that any breach of representations or warranties at any time during the validity of this agreement represents in any case a breach of this agreement with all consequences provided for in Czech law for the case of failure to fulfil obligations under this agreement. Breach of a representation or a warranty means that the representation or warranty is not true, complete or correct.
- 2) Vztahy neupravené touto smlouvou se řídí zákonem č. 513/1991 Sb., obchodní zákoník, ve znění pozdějších předpisů, zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů.
- 2) Relationships not covered by this agreement are governed by Act. no. 513/1991 Coll., of the Commercial Code, as amended, Act. no. 378/207 Coll., on pharmaceuticals, as amended and Decree no. 226/2008 Coll., on good clinical practice and conditions for clinical studies, as amended.
- 3) Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami. Tato smlouva je závazná pro smluvní strany, jakož i pro jejich právní nástupce a
- 3) This agreement is valid and effective upon its signature by all Parties. This agreement shall be binding upon the Parties, their successors and permitted assignees.

XVI.

Closing provisions

odsouhlasené postupníky.

- 4) Smluvní strany nesmí tuto smlouvu postoupit bez předchozího písemného souhlasu ostatních smluvních stran. V každém případě má společnost PPD právo posoupit tuto smlouvu zadavateli.
 - 5) Zadavatel je s ohledem na tuto smlouvu beneficentem třetí strany a tudíž má právo prosadit její platnost.
 - 6) Jakékoli vzdání se práva či shovívavost kterékoli smluvní strany v souvislosti s porušením některého ustanovení této smlouvy neznámá vzdání se práva v souvislosti s jakýmkoli dalším porušením této smlouvy.
 - 7) Smluvní strany se zavazují, že dodrží všechna ustanovení této smlouvy, která trvají déle než platnost smlouvy, včetně, nikoli však výlučně ty, které se týkají důvěrnosti, publikování, duševního vlastnictví, odškodnění a pojištění, i po skončení tohoto klinického hodnocení.
 - 8) S výjimkou tohoto prohlášení, společnost PPD a zadavatel neposkytují žádné, ať přímé či implicitní záruky týkající se tohoto klinického hodnocení, studijního léčiva a materiálu či postupu, včetně jakýchkoli garancí obchodovatelnosti či použitelnosti pro určité účely. S výjimkou tohoto prohlášení, společnost PPD a zadavatel nebudou odpovědní za jakékoli trestní, nepřímé a jiné škody způsobené v důsledku tohoto klinického hodnocení zdravotnickým zařízením, zkoušejícím nebo třetí osobou.
 - 9) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž jeden obdrží poskytovatel, jeden zkoušející a jeden PPD.
 - 10) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě, podepsaným pověřenými zástupci smluvních stran.
 - 11) Poskytovatel a zkoušející prohlašují a
- 4) This agreement may not be assigned or transferred by any of the parties without the prior written consent of the other parties to this agreement. In any case, PPD is allowed to assign this agreement to the Sponsor.
 - 5) Sponsor is a third party beneficiary to this Agreement, and has the right to enforce it.
 - 6) Any waiver or forbearance by any party with respect to a breach of any provision of this agreement shall not be deemed to constitute a waiver with respect to any subsequent breach of any provision hereof.
 - 7) The parties agree that they will observe all the provisions of this Agreement, which last longer than the term of the Agreement, including but not limited to those relating to confidentiality, publications, intellectual property, indemnification, and insurance, even after termination of the Clinical Study.
 - 8) Except as expressly stated herein, PPD and Sponsor make no warranties, expressed or implied, with respect to the study, the study drug or any materials or processes provided hereunder, including without limitation any warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. Except as expressly stated herein, PPD and Sponsor shall not be liable for any consequential, punitive, indirect, or other damages suffered by Medical Facility or Investigator or any others as a result of the study.
 - 9) This agreement is made in three copies, of which the Medical Facility, the Investigator and PPD shall receive one copy.
 - 10) Changes and supplements to this agreement may be made only by written addenda to this agreement, signed by authorized signatories of the parties.
 - 11) Medical Facility and Investigator each

zaručují, že (a) nepřevdli a nepřevdou žádná práva, která by byla v rozporu s převedením práv zadavateli dle této smlouvy; a (b) mají zákonné právo, autoritu a moc vstoupit do této smlouvy a plnit povinnosti v ní stanovené.

represent and warrant that (a) they have not granted and will not grant any right or interest that is inconsistent with the grant of rights to Sponsor under this Agreement; and (b) they have the legal right, authority and power to enter into this Agreement and meet the obligations set forth herein.

12) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí smlouvy má přednost česká verze.

12) In the case of any discrepancy between the Czech and the English versions of the Agreement, the Czech version shall prevail.

Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.

In witness of their consent to this agreement, the Parties have signed below.

PPD: _____

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

Datum/date: _____

Poskytovatel/ Medical Facility: _____

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., PhD.

Datum/date: _____

Zkoušející/ Investigator: _____

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Datum/date: _____

Seznam příloh k této smlouvě:

List of appendices to this agreement:

Příloha č. 1: Rozpis plateb

Appendix no. 1: Payment Schedule

Příloha č. 2: kopie zplnomocnění PPD zadavatelem	Appendix no. 2: copy of Power of Attorney from the Sponsor to PPD
Příloha č. 3: plná moc zadavatele pro svého zástupce v EU	Appendix no. 3: Sponsor POA for its EU representative
Příloha č. 4: kopie potvrzení pojištění	Appendix no. 4: copy of confirmation of insurance
Příloha č. 5: kopie souhlasných stanovisek etických komisí	Appendix no. 5: copies of concurring opinions from the Ethics Committees
Příloha č. 6: kopie výpisu z obchodního rejstříku PPD a plná moc podpisujícího za PPD	Appendix no. 6: copy of extract from the Commercial Register of PPD and POA of PPD signatory
Příloha č. 7: kopie výpisu z obchodního rejstříku (nebo příslušná registrace) poskytovatele	Appendix no. 7: copy of extract from Commercial register (or equivalent registration) of Medical Facility)
Příloha č. 8: Finanční formulář PAF	Appendix no. 8: Payment Authorization Form
Příloha č. 9: protokol klinického hodnocení	Appendix no. 9: protocol of the Clinical Study

