

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ CLINICAL TRIAL AGREEMENT

Klinické hodnocení: CA209-714

„Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze 2 se dvěma rameny hodnotící nivolumab s ipilimumabem oproti nivolumabu s placebem u pacientů se skvamózním karcinomem hlavy a krku (SCCHN) v metastatickém stádiu nebo s opakovaným výskytem onemocnění“
dále jen „smlouva“.

MUDr. Peter Grell, PhD.

bytem XXXXX

Datum narození: XXXXX

dále jen „zkoušející“

a

Masarykův onkologický ústav

Zastoupený

prof. MUDr. Janem Žaloudíkem, CSc., ředitelem

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Česká republika

IČO: 00209805

DIČ: CZ00209805

dále jen „zhotovitel“

a

Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chaussée de la Hulpe 185

1170 Brusel

Belgie

DIČ: BE415033504

dále jen „zadavatel“,

společně dále také jako „smluvní strany“ a jednotlivě jako „smluvní strana“,

uzavírají tuto **S M L O U V U** :

I.

Předmět a účel smlouvy

1) Předmětem této smlouvy je provedení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku BMS-936558 (dále jen „**hodnocený léčivý přípravek**“) podle protokolu CA209-714 (dále jen „**protokol**“) s názvem „Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze 2 se dvěma rameny hodnotící nivolumab s ipilimumabem oproti nivolumabu s placebem u pacientů se skvamózním karcinomem hlavy a krku

Clinical Trial: CA209-714

„A Double-Blind, Randomized, Two Arm Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Nivolumab in Combination with Ipilimumab Placebo In Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)“

hereinafter „**Agreement**“.

MUDr. Peter Grell, PhD.

with the place of residence at XXXXX

Date of Birth: XXXXX

hereinafter „**Investigator**“

and

Masarykův onkologický ústav

Represented by

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Director

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Czech Republic

Identification No.: 00209805

Tax Identification No.: CZ00209805

hereinafter „**Institution**“

and

Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chaussée de la Hulpe 185

1170 Brussels

Belgium

Tax Identification No.: BE415033504

hereinafter „**Sponsor**“,

Hereinafter referred to jointly as „**Parties**“ and individually as „**Party**“,

conclude this **A G R E E M E N T**:

I.

Subject Matter and Purpose of Agreement

1) The subject matter of this Agreement is to conduct a clinical trial of a medicinal product for human use BMS-936558 („**Investigational Medicinal Product**“) pursuant to protocol CA209-714 („**Protocol**“) entitled „A Double-Blind, Randomized, Two Arm Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Nivolumab in Combination with Ipilimumab Placebo In Recurrent or Metastatic

(SCCHN) v metastatickém stádiu nebo s opakovaným výskytem onemocnění" (dále jen „klinické hodnocení“).

- 2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a zpracování klinického hodnocení.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí, že zadavatel pověřil kontrolou, monitorováním a organizací klinického hodnocení v České republice společnost Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, Česká republika, IČO: 4300 4351, DIČ: CZ4300 4351, tel. č.: 221 016 111, fax: 221 016 900 (dále jen „BMS ČR“). Společnost BMS ČR je dále oprávněna jednat ve smluvních záležitostech jménem zadavatele. Zadavatel si vyhrazuje právo pověřit plnění svých povinností třetí stranu, např. smluvní výzkumnou organizaci.

II.

Zahájení klinického hodnocení, vyžádání příslušných souhlasů a povolení

- 1) Klinické hodnocení může být v České republice (dále jen „ČR“) zahájeno pouze v případě, že budou splněny podmínky uvedené v ust. § 55 zák. č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, v platném znění (dále jen „zákon o léčivech“).
- 2) V případě, že příslušnými právními předpisy, resp. touto smlouvou není stanoveno jinak, je zadavatel zodpovědný za předložení žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“), za předložení žádostí o vydání stanoviska etické komisi pro multicentrická hodnocení a, je-li ustavena, etické komisi v místě hodnocení (dále jen „etická komise“) a za komunikaci a poskytování součinnosti výše uvedeným institucím.
- 3) V souladu s ust. § 55 odst. 8 zákona o léčivech a § 15 vyhlášky o správné klinické praxi, v platném znění, zadavatel zajistí, že SÚKL a etická komise pro multicentrická hodnocení budou informovány o zahájení klinického hodnocení v České republice nejpozději 60 dnů po jeho skutečném zahájení. Zkoušející je pak povinen zajistit, že o zahájení v daném místě hodnocení bude informována etická komise, která nad tímto místem vykonává

Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)“
” (“Clinical Trial”).

- 2) The purpose of this Agreement is to set forth conditions for conducting a Clinical Trial and to define rights and duties of the Parties with respect to the course and processing of the Clinical Trial.
- 3) The Parties acknowledge that the Sponsor has entrusted Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Prague 4, Czech Republic, Id. No.: 4300 4351, Tax Id. No.: CZ4300 4351, Tel. No.: 221 016 111, Fax No.: 221 016 900 (“BMS CR”) with the control, monitoring and organization of the Clinical Trial in the Czech Republic. BMS CR is further entitled to act in contractual matters on behalf of the Sponsor. The Sponsor reserves the right to entrust a third party, for instance, a Contract Research Organization, with the performance of its duties.

II.

Commencement of Clinical Trial, Request for Relevant Consents and Permissions

- 1) In the Czech Republic, a Clinical Trial may only be commenced if conditions listed in Sec. 55 of the Act No. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals and Changes to Related Acts, as amended (“Act on Pharmaceuticals”), are met.
- 2) Unless stipulated otherwise by relevant legal regulations or this Agreement, the Sponsor is accountable for submission of an application for authorisation/notification of the Clinical Trial to the State Institute for Drug Control (“Institute”), for submission of a request for opinion by the Ethics Committee for Multicentric Clinical Trials and, if established, the Ethics Committee at the Clinical Trial Site (“Ethics Committee”) and for communication and provision of assistance to the above institutions.
- 3) In compliance with Sec. 55 (8) of the Act on Pharmaceuticals and Sec. 15 of the Regulation on Good Clinical Practice, as amended, the Sponsor will ensure that the Institute and the Ethics Committee for Multicentric Clinical Trials be informed about commencement of the Clinical Trial in the Czech Republic within 60 days, at the latest, from its actual commencement. The Investigator is then obligated to ensure that the

dohled.

- 4) Kopie příslušných rozhodnutí, která vydaly instituce uvedené výše, budou uloženy u zkoušejícího a zadavatele v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.

III.

Místo hodnocení a doba provedení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno v Masarykově onkologickém ústavu, na Klinice komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno (dále jen „**místo hodnocení**“) v čele se zkoušejícím, který je odpovědný za klinické hodnocení v rozsahu odpovědnosti hlavního zkoušejícího dle ust. § 52 odst. 2 zákona o léčivech. Zkoušející může pověřit prováděním klinického hodnocení další kvalifikované pracovníky (dále jen „**studijní tým**“), zejména další spoluzkoušející lékaře (dále jen „**spoluzkoušející**“), pověření bude doloženo písemně a potvrzeno podpisy zúčastněných stran. Zkoušející zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení byly dostatečně zkušené a kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivých přípravcích a o svých úkolech souvisejících s klinickým hodnocením a povinnostech ve smyslu této smlouvy. Zkoušející zodpovídá jako hlavní zkoušející za jím pověřené spolupracovníky, kteří se podílejí na provádění klinického hodnocení. Zhotovitel tímto uděluje souhlas s účastí na provádění klinického hodnocení dle této smlouvy výše uvedených pověřených kvalifikovaných pracovníků, kteří jsou jeho zaměstnanci. Všechny osoby podílející se na provádění klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy, zejména spoluzkoušející, jsou povinny dodržovat podmínky klinického hodnocení podle této smlouvy. Zhotovitel a zkoušející jsou povinni učinit veškeré kroky k tomu, aby informovali každou takovou osobu podílející se na provádění klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy o povinnostech vyplývajících z této smlouvy, a zavazují se získat souhlas takovýchto osob postupovat v záležitostech jejich účasti na tomto klinickém hodnocení podle této smlouvy.
- 2) Ke změně místa hodnocení může dojít jen po poskytnutí této informace SÚKL a získání souhlasného stanoviska etické komise. Jakékoliv

Ethics Committee carrying out supervision over the respective Clinical Trial Site be informed about commencement of the Clinical Trial at that site.

- 4) Copies of the relevant decisions issued by the above institutions shall be filed with the Investigator and the Sponsor in their documents relating to the Clinical Trial.

III.

Clinical Trial Site and Time Period for Clinical Trial Conduct

- 1) The Clinical Trial shall be conducted at Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno (“**Clinical Trial Site**”) and headed by the Investigator who is accountable for the Clinical Trial within the extent of the liability of a Principal Investigator pursuant to Sec. 52 (2) of the Act on Pharmaceuticals. The Investigator may authorize other qualified personnel (“**Study Team**”) to conduct the Clinical Trial, in particular other co-investigating physicians (“**Sub-Investigators**”); the authorization shall be evidenced in writing and confirmed by signatures of the involved parties. The Investigator ensures that all persons cooperating in the conduct of the Clinical Trial are sufficiently experienced and qualified and have been properly informed about the Protocol and its Amendments thereof, Investigational Medicinal Products and their tasks relating to the Clinical Trial and duties pursuant to this Agreement. The Investigator, as the Principal Investigator, shall bear liability for the co-workers entrusted by him/her, who are involved in the Clinical Trial. The Institution hereby grants its consent with participation of the above authorized qualified personnel, who are its employees, in the Clinical Trial pursuant to this Agreement. All persons involved in the Clinical Trial as defined hereunder, namely Sub-Investigators, are obligated to observe the conditions of the Clinical Trial pursuant to this Agreement. The Institution and the Investigator are obligated to take all steps to inform each such person involved in the Clinical Trial as defined hereunder about duties arising out of this Agreement, and they undertake to obtain consents from such persons to proceed in the matter of their participation in the respective Clinical Trial pursuant to this Agreement.
- 2) The Clinical Trial Site may only be changed if the Institute is informed thereabout and the favourable opinion from the Ethics Committee is

změny ve složení studijního týmu se zkoušející zavazuje bezodkladně oznámit zadavateli. Písemný doklad o výše uvedených skutečnostech musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení vedené u zkoušejícího v místě hodnocení a v dokumentaci zadavatele.

- 3) V případě, že přichází v úvahu, zhotovitel a zkoušející se zavazují písemně informovat BMS ČR o plánovaném datu skončení pracovního poměru zkoušejícího u zhotovitele, a to nejpozději do 3 pracovních dnů ode dne, kdy se o dané skutečnosti dozvědí, a dále se zavazují poskytnout BMS ČR potřebnou součinnost při řešení vzniklé situace.
- 4) Klinické hodnocení bude provedeno v předpokládané době 5 let, přibližně od ledna 2017.

IV.

Základní podmínky pro zpracování klinického hodnocení

- 1) Zkoušející se zavazuje provést a zdokumentovat klinické hodnocení a zhotovitel se zavazuje poskytovat služby v souvislosti s provedením klinického hodnocení zejména za podmínek a v souladu s touto smlouvou a s/se:
- a) zákony platnými v ČR, zejména zákonem o léčivech, vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „**vyhláška o správné klinické praxi**“), zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění (dále jen „**zákon o zdravotních službách**“), vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv, v platném znění (dále jen „**vyhláška o správné laboratorní praxi**“) a zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů (dále také jako „**zákon o ochraně osobních údajů**“), přičemž zadavatel, zkoušející a všechny osoby podílející se na klinickém hodnocení jsou povinni dodržovat pravidla správné klinické praxe, a jsou povinni postupovat podle pokynů Evropské komise, Evropské lékové agentury a

obtained. The Investigator undertakes to immediately report any changes in the composition of the Study Team to the Sponsor. A written proof of the above facts must be filed as part of the documents relating to the conduct of the Clinical Trial maintained by the Investigator at the Clinical Trial Site and as part of the documents of the Sponsor.

- 3) If applicable, the Institution and the Investigator undertake to inform BMS CR in writing about the planned date of termination of the Investigator's employment with the Institution, within 3 business days, at the latest, from the day when they become aware of such fact, and they further undertake to provide BMS CR with all necessary assistance in the resolution of the given situation.
- 4) The Clinical Trial shall be conducted within the estimated period of time 5 years, approximately from January 2017.

IV.

Basic Conditions for Clinical Trial Processing

- 1) The Investigator undertakes to conduct and document the Clinical Trial and the Institution undertakes to provide services in connection with the conduct of the Clinical Trial, particularly under conditions of and in compliance with this Agreement and:
- a) Laws valid in the Czech Republic, in particular the Act on Pharmaceuticals, Regulation of the Ministry of Health and the Ministry of Agriculture No. 226/2008 Coll., on Good Clinical Practice and Specific Terms of Clinical Trial of Medicinal Products (“**Regulation on Good Clinical Practice**”), Act No. 372/2011 Coll., on Healthcare Services and Conditions of Their Provision, as amended (“**Act on Healthcare Services**”), Regulation of the Ministry of Health and the Ministry of Agriculture No. 86/2008 Coll., on Setting Principles for Good Laboratory Practice in Area of Pharmaceuticals, as amended (“**Regulation on Good Laboratory Practice**”), and Act No. 101/2000 Coll., on Personal Data Protection, as amended (“**Privacy Act**”), with the Sponsor, the Investigator and all persons involved in the Clinical Trial being obligated to comply with the rules of Good Clinical Practice and to proceed pursuant to the instructions issued by the European Commission, European Medicines Agency and

upřesňujících pokynů SÚKL ve smyslu ust. § 56 odst. 13 zákona o léčivech. Klinická hodnocení humánních léčivých přípravků musí být dále prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými předpisy Evropských společenství, zejména směrnici Komise 2005/28/ES, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků;

- b) písemným vyjádřením SÚKL k provádění klinického hodnocení v ČR, pokud bylo takové vyjádření vystaveno, a stanovisky a podmínkami etické komise;
- c) specifikacemi stanovenými v této smlouvě, v protokolu a dalších dokumentech vydaných zadavatelem. Případné změny protokolu lze provést jen se souhlasem zadavatele a zkoušejícího, tyto změny musí být, pokud je to vzhledem k povaze změn vyžadováno, schváleny SÚKL a etickou komisí. Případný písemný souhlas výše uvedených institucí musí být součástí dokumentace o provedení klinického hodnocení zkoušejícího a zadavatele. Smluvní strany se dohodly, že dodatek k této smlouvě bude v souvislosti se změnou protokolu uzavřen pouze v případě, že platné znění smlouvy nebude v souladu se změnami v protokolu, např. že ve smlouvě nebo jejích přílohách nebude stanovena úhrada za vyšetření, které změněný protokol bude nově vyžadovat. Zkoušející se k tomu zavazuje informovat zhotovitele o všech změnách protokolu, které odsouhlasí;
- d) Souborem informací pro zkoušejícího a jeho případnými dodatky, které obsahují veškeré v současné době známé informace o hodnoceném léčivém přípravku a jeho vlastnostech, nebo Souhrnem údajů o přípravku. Tento dokument/Tyto dokumenty předá zadavatel zkoušejícímu a bude/budou připojen(y) k dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Případné změny v tomto dokumentu/ v těchto dokumentech dá zadavatel na vědomí etické komisi a SÚKL;
- e) Směrnicí o správné klinické praxi vydanou 1. 5. 1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (včetně errat zahrnutých po ukončení Kroku 4 harmonizačního procesu ze září 1997) a zavedením její části E6 v EU a EEA 17. ledna

clarifying instructions by the Institute, as defined in Sec. 56 (13) of the Act on Pharmaceuticals. Clinical Trials of medicinal products for human use must be conducted in compliance with ethical standards set by the regulations of the European Community, namely EC Directive 2005/28/EC, under which principles and detailed instructions are set for good clinical practice with respect to Investigational Medicinal Products and also requirements for permission of production or import of such products;

- b) A written opinion by the Institute to conduct the Clinical Trial in the Czech Republic, if such opinion was issued, and opinions and conditions of the Ethics Committee;
- c) Specifications set forth in this Agreement, the Protocol and other documents issued by the Sponsor. Changes, if any, to the Protocol may only be made with the Sponsor's and Investigator's consent; such changes must be, if required given the nature of the changes, approved by the Institute and the Ethics Committee. Written consent, if any, by the above institutions must form a part of the documents on the Clinical Trial of the Investigator and the Sponsor. The Parties have agreed that any amendment to this Agreement will be concluded in connection with a change to the Protocol only if the valid wording of the Agreement is not in compliance with changes in the Protocol, for instance, where a payment for examination is not included in the Agreement or its amendments, which the amended Protocol will newly request. In this connection, the Investigator undertakes to inform the Institution about all changes to the Protocol, which he/she has approved;
- d) The Investigator Brochure and its addenda, if any, which include all currently known information about the Investigational Medicinal Product and its features, or the Summary of Product Characteristics. This document/These documents shall be provided by the Sponsor to the Investigator and shall be attached to the documents about the Clinical Trial. Changes, if any, to this document/to these documents shall be notified by the Sponsor to the Ethics Committee and the Institute;
- e) Guidelines for Good Clinical Practice as issued on 1 May 1996 by the International Conference for Harmonization (including errata included after completion of Step 4 of the harmonization process of September 1997) and

1997 (směrnice CPMP č. CPMP/ICH/135/95) a v souladu s Helsinskou deklarací (přijatou na 18. zasedání Světové lékařské asociace v roce 1964, ve znění pozdějších dodatků).

2) Zkoušející se dále zavazuje:

- a) v případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení před dokončením všech úkolů stanovených protokolem neprodleně informovat subjekty hodnocení a zajistit jejich další léčbu a sledování jejich zdravotního stavu. V případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele neprodleně informovat zadavatele, SÚKL a etickou komisi, a dále poskytnout zadavateli a etické komisi podrobnou písemnou zprávu o důvodech takového přerušení či předčasného ukončení;
- b) zodpovědět jakékoli další otázky vznesené ze strany zadavatele v souvislosti s klinickým hodnocením i poté, kdy zkoušející předá záznamy subjektů hodnocení (dále také jako „CRF“) zadavateli;
- c) seznámit se před zahájením klinického hodnocení se správným používáním a vlastnostmi hodnocených léčivých přípravků, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v Souboru informací pro zkoušejícího nebo Souhrnu údajů o přípravku a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem;
- d) v rámci správné klinické praxe (i) vést písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení, (ii) zajistit, že subjektu hodnocení je poskytnuta přiměřená lékařská péče v případě nežádoucí příhody, včetně klinicky významné odchylky laboratorních hodnot od hodnot normálních, ke které došlo v souvislosti s klinickým hodnocením, (iii) zjistí-li nebo je-li informován o souběžné probíhající onemocnění subjektu hodnocení, informovat subjekt hodnocení o této skutečnosti, (iv) v případě souhlasu subjektu hodnocení informovat o účasti subjektu v klinickém hodnocení jeho ošetřujícího lékaře; rozhodnutím subjektu hodnocení není dotčena povinnost informovat o poskytnutých zdravotních

implementation of their Section E6 in the EU and EEA on 17 January 1997 (Directive CPMP No. CPMP/ICH/135/95) and in compliance with the Declaration of Helsinki (adopted at the 18th World Medical Assembly in 1964, as amended).

2) In addition, the Investigator undertakes:

- a) In case of suspension or early termination of the Clinical Trial prior to completion of all tasks set by the Protocol, to immediately inform the Clinical Trial Subjects and provide for their further treatment and monitoring of their health condition. If the Clinical Trial is suspended or terminated early by the Investigator without prior consent of the Sponsor, the Investigator undertakes to immediately inform the Sponsor, the Institute and the Ethics Committee and, further, to provide the Sponsor and the Ethics Committee with a detailed written report on the reasons of such suspension or early termination;
- b) To answer any other questions raised by the Sponsor in connection with the Clinical Trial after the Investigator hands over the Case Report Forms (“CRF”) to the Sponsor;
- c) Prior to commencement of the Clinical Trial, to become acquainted with the correct use of and features of the Investigational Medicinal Products, as they are described in the Protocol and its Amendments thereto and in the Investigator Brochure or the Summary of Product Characteristics and other informational materials provided by the Sponsor;
- d) As part of the Good Clinical Practice, (i) to maintain written records of the persons that the Investigator has entrusted with performance of tasks substantial for the course of the Clinical Trial, (ii) to ensure that a Clinical Trial Subject is provided with adequate medical care in case of an adverse event, including any clinically significant laboratory test abnormality compared to normal values, which has occurred in connection with the Clinical Trial, (iii) if the Investigator ascertains any parallel disease of a Clinical Trial Subject or is informed thereof, to inform the Clinical Trial Subject about such fact, (iv) if a Clinical Trial Subject gives his/her consent thereto, to inform his/her attending physician about the Subject’s participation in the Clinical Trial; the

službách ošetřujícího lékaře subjektu hodnocení v oboru všeobecné praktické lékařství, pokud je zkoušejícímu znám, a (v) vyvinout přiměřené úsilí ke zjištění důvodů pro předčasné odstoupení subjektu z klinického hodnocení, aniž by byla dotčena práva subjektu hodnocení.

obligation to inform the Clinical Trial Subject's attending physician, if known by the Investigator, about the provided healthcare services is not affected by this Clinical Trial Subject's decision, and (v) to use reasonable efforts to ascertain reasons for early withdrawal of the Clinical Trial Subject from the Clinical Trial, without any rights of the Clinical Trial Subject being affected.

3) Zhotovitel se zavazuje poskytnout k provedení klinického hodnocení prostory a vytvořit personální, materiální a technické podmínky tak, aby mohl být dodržen časový plán uvedený v protokolu. Zkoušející a zhotovitel se dále zavazují (i) zajistit bezpečné nakládání s hodnoceným léčivým přípravkem během celého klinického hodnocení, (ii) přijmout potřebná opatření k ochraně života a zdraví subjektů klinického hodnocení, (iii) pověřit příslušně kvalifikovaného zaměstnance zhotovitele nebo smluvně zajistit příslušně kvalifikovanou osobu nebo začlenit pověřenou příslušně kvalifikovanou osobu jako člena studijního týmu v pozici farmaceuta k zajištění řádného zacházení a následného výdeje hodnoceného léčivého přípravku dle požadavků zkoušejícího, v souladu se správnou lékárenskou praxí (vyhláška č. 84/2008 Sb.), platnými zákony a předpisy a ustanoveními protokolu, přičemž tam, kde tato smlouva odkazuje na spoluzkoušejícího, rozumí se jím i pověřený farmaceut, pokud to zjevně neodporuje smyslu nebo účelu daného ustanovení smlouvy, a (iv) zajistit důvěrnost všech informací týkajících se subjektů hodnocení a nakládat se získanými informacemi a údaji v souladu se zákonem o ochraně osobních údajů. Zkoušející a zhotovitel se zavazují řídit veškerými písemnými pokyny zadavatele, které se týkají ochrany informací o subjektech hodnocení v souladu s daným právním systémem za předpokladu, že tyto informace budou ve formě dané CRF zasílány do třetích zemí.

4) Zadavatel poskytne zhotoviteli bezplatně hodnocené léčivé přípravky s účinnou látkou nivolumab a ipilimumab a další materiál podle protokolu nezbytný k provedení klinického hodnocení tak, aby mohla být dodržena doba trvání klinického hodnocení předpokládaná v čl. III, odst. 4 této smlouvy. Místem dodání hodnoceného léčivého přípravku, popř. i ostatních léčivých přípravků a souvisejícího materiálu je Ústavní

3) The Institution undertakes to provide premises for conducting of the Clinical Trial and provide for personnel, material and technical resources so that the time schedule specified in the Protocol can be complied with. The Investigator and the Institution further undertake to (i) provide for safety handling of the Investigational Medicinal Product during the entire Clinical Trial, (ii) adopt all necessary measures to protect the lives and health of the Clinical Trial Subjects, (iii) authorize relevant qualified employees of the Institution or, on a contractual basis, arrange for an adequately qualified person, or include an authorized adequately qualified person as a Study Team member serving as a pharmacist to ensure due handling and subsequent dispensing of the Investigational Medicinal Product, as required by the Investigator, in compliance with the Good Pharmacy Practice (Regulation No. 84/2008 Coll.), applicable laws and regulations and provisions of the Protocol, provided that, where the Agreement refers to a Sub-Investigator, this also means an authorized pharmacist, if not in apparent conflict with the sense or purpose of the respective provision of the Agreement, and (iv) ensure confidentiality of all information relating to Clinical Trial Subjects and maintain the acquired information and data in compliance with the Privacy Act. The Investigator and the Institution undertake to observe all written instructions by the Sponsor relating to the protection of data about Clinical Trial Subjects in compliance with relevant legislation, where this information is, in the form of the given CRF, transferred to third countries.

4) The Sponsor shall provide the Institution with Investigational Medicinal Products with the drug substances of nivolumab and ipilimumab and other materials according to the Protocol necessary for the Clinical Trial free of charge so that the term of the Clinical Trial is complied with, as estimated in Article III (4) of this Agreement. The Investigational Medicinal Product, or other medicinal products and related materials, shall be delivered to the

lékárna zhotovitele. Hodnocené léčivé přípravky budou dodávány výhradně do Ústavní lékárny zhotovitele, a to v pracovní dny v době od 7:00 do 15:30 hod. Hodnocené léčivé přípravky budou jednoznačně identifikovány a adresovány zaměstnanci zhotovitele odpovědnému za farmaceutickou část klinického hodnocení, tj. členu studijního týmu v postavení farmaceuta dle čl. IV odst. 3 této smlouvy. Hodnocené léčivé přípravky budou připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány, vydávány a likvidovány v souladu se správnou lékárenskou praxí, přičemž veškeré osoby zajišťující uvedené služby musí splňovat požadované odborné předpoklady pro řádný výkon takových činností. Likvidaci načatých a nespotřebovaných hodnocených léčivých přípravků zajistí zhotovitel, a to ihned po přípravě hodnoceného léčivého přípravku.

- 5) Zadavatelem poskytnuté léčivé přípravky i ostatní materiál, jejichž specifikace je uvedena v protokolu, použijí zhotovitel a zkoušející pouze pro účely provedení klinického hodnocení. Veškeré hodnocené léčivé přípravky a materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí zhotovitel a zkoušející zadavateli a o této skutečnosti bude pořízen zápis.

V případě, že bude místu hodnocení zapůjčena jakákoli věc nutná pro provádění klinického hodnocení, zavazuje se zhotovitel a zkoušející používat tuto věc pouze pro účely provedení klinického hodnocení a věc vrátit zadavateli bez zbytečných odkladů po ukončení klinického hodnocení nebo na základě výzvy zadavatele.

- 6) Zkoušející se zavazuje, že v průběhu klinického hodnocení bude postupovat a povede příslušnou dokumentaci podle požadavků protokolu a podle zásad správné klinické praxe a bude provádět správné, čitelné, úplné a včasné zaznamenávání údajů týkajících se klinického hodnocení do zdravotnické dokumentace (např. chorobopis, záznam o ambulantním vyšetření, atd.) subjektu hodnocení a do záznamů subjektů hodnocení. Záznamy subjektů hodnocení musí být v souladu se zdrojovými dokumenty. Případné nesrovnalosti je zkoušející povinen vysvětlit a odstranit. Každá změna nebo oprava v záznamech subjektů hodnocení musí být označena datem a podpisem osoby, která opravu provedla, popř. vysvětlena

Institution's pharmacy (Ústavní lékárna). The Investigational Medicinal Products shall be supplied to Ústavní lékárna exclusively on work days from 7 AM to 3.30 PM. Investigational Medicinal Products shall be indicated unambiguously and addressed to the employee of the Institution responsible for the pharmaceutical part of the Clinical Trial, i.e., to the Study Team member serving as the pharmacist pursuant to Article IV (3) of this Agreement. The Investigational Medicinal Products will be prepared, adapted, controlled, stored, dispensed and liquidated in compliance with the Good Pharmacy Practice, provided that all persons ensuring the above services must have the required prerequisites in terms of expertise for due performance of such activities. Disposal of unfinished or unexpended Investigational Medicinal Products shall be ensured by the Institution and that shall be done immediately after the Investigational Medicinal Products is prepared.

- 5) Medicinal products and other materials provided by the Sponsor, specification of which is provided in the Protocol, shall be used by the Institution and the Investigator only for purposes of the Clinical Trial. All Investigational Medicinal Products and materials not used as part of the Clinical Trial shall be returned by the Institution and the Investigator to the Sponsor and a record shall be drawn up about it.

If any item necessary for the Clinical Trial is loaned to the Clinical Trial Site, the Institution and the Investigator undertake to use such item only for purposes of conducting the Clinical Trial and return such item to the Sponsor without any undue delay after the Clinical Trial is completed or upon the Sponsor's request.

- 6) The Investigator undertakes that, in the course of the Clinical Trial, he/she shall proceed and shall maintain relevant documents, as required by the Protocol and principles of the Good Clinical Practice, and shall record correctly, clearly, fully and timely any data relating to the Clinical Trial in the medical documentation (for instance, a case record, record on ambulatory examination, etc.) of a Clinical Trial Subject and in the Case Report Forms. The Case Report Forms must correspond to the source documents. Any discrepancies must be explained and removed by the Investigator. Each change or correction in the Case Report Forms must be provided with a date and signature of the person who made such change or correction, or

podle požadavků správné klinické praxe.

7) Zhotovitel a zkoušející se zavazují zabezpečit dále uvedené skutečnosti:

a) správnou evidenci, skladování a správné a bezpečné zacházení s hodnoceným léčivým přípravkem v místě hodnocení a jeho užívání výhradně v souladu s výše uvedeným protokolem a touto smlouvou. Zkoušející nebo jím pověřená osoba je povinna vést záznamy o dodávání hodnoceného léčivého přípravku do místa hodnocení, o stavu zásob hodnoceného léčivého přípravku v místě hodnocení, o užívání každým ze subjektů hodnocení, o vrácení nepoužitého hodnoceného léčivého přípravku zadavateli nebo o jiném způsobu jeho likvidace, o likvidaci prázdných nebo poloprázdných obalů hodnoceného léčivého přípravku a o vrácení vratného obalového materiálu, který je případně použit pro transport hodnoceného léčivého přípravku do místa hodnocení. Tyto záznamy obsahují datum, množství, šarže, dobu použitelnosti a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivému přípravku a subjektům hodnocení. Zkoušející je povinen vést záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky léčivého přípravku uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivými přípravky převzatými od zadavatele;

b) archivaci veškeré dokumentace týkající se klinického hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí, včetně (i) dokumentace vztahující se k subjektům hodnocení zahrnutým do klinického hodnocení, (ii) zdrojové zdravotnické dokumentace dle pravidel pro uchovávání zdravotnické dokumentace v souladu příslušnou právní úpravou, a (iii) specifických kódů subjektů hodnocení, a to vše minimálně po dobu stanovenou v § 9 odst. 7 vyhlášky o správné klinické praxi. Za účelem archivace se zadavatel zavazuje poskytnout zhotoviteli dostatečný počet archivačních boxů dle specifikace zhotovitele.

c) pokud zkoušející použije k provedení analýzy pro účely klinického hodnocení externí laboratoř, kterou přímo nezajistí zadavatel, nebo interní laboratoř zhotovitele, bude tato laboratoř způsobilá k provedení analýz

must be explained pursuant to requirements of the Good Clinical Practice.

7) The Institution and the Investigator undertake to provide for the following:

a) Correct maintenance of records, storage and correct and safe handling of the Investigational Medical Product at the Clinical Trial Site and its use solely in compliance with the above Protocol and this Agreement. The Investigator or any person authorized by him/her shall maintain records on deliveries of the Investigational Medicinal Product to the Clinical Trial Site, about the inventory level of the Investigational Medicinal Product, use by each of the Clinical Trial Subjects and on return of unused Investigational Medicinal Product to the Sponsor or another manner of its liquidation, liquidation of empty or half-empty containers of the Investigational Medicinal Product and on return of recyclable packaging materials, which are used, as the case may be, for transport of the Investigational Medicinal Product to the Clinical Trial Site. These records shall include the date, quantity, batches, use date and code numbers allocated to the Investigational Medicinal Product and the Clinical Trial Subjects. The Investigator is obligated to maintain records provably evidencing that the Clinical Trial Subjects were provided with dosages of the Investigational Medicinal Product as stated in the Protocol and showing handling of all Investigational Medicinal Products as taken over from the Sponsor;

b) Archiving of all documents relating to the Clinical Trial in compliance with the Good Clinical Practice, including (i) documents relating to the Clinical Trial Subjects enrolled in the Clinical Trial, (ii) the source medical documentation according to the principles for maintenance of medical documentation in compliance with relevant legislation, and (iii) specific codes of the Clinical Trial Subjects, all at least for the period specified in Sec. 9 (7) of the Regulation on Good Clinical Practice. For the purpose of archiving, the Sponsor undertakes to provide the Institution with a sufficient number of archival boxes as specified by the Institution.

c) If the Investigator uses, for making an analysis for purposes of the Clinical Trial, an external laboratory which is not directly arranged for by the Sponsor, or an internal laboratory of the Institution, such laboratory shall be fit for

odpovídajících zásadám správné klinické praxe a správné laboratorní praxe.

Lokální laboratoř, která bude na základě samostatné smlouvy se zadavatelem provádět laboratorní analýzy volného T3 (provádění těchto analýz není předmětem této smlouvy), bude SPADIA LAB Brno, s. r. o., Zahradníková 2/8, 602 00 Brno, IČO: 26888238.

- d) zkoušející si je vědom skutečnosti, že zákonné zdravotní pojištění kryje pouze náklady vyplývající z provedení diagnózy a léčení subjektu hodnocení v rozsahu, který by vznikl u každého pacienta s touto diagnózou, tj. kdyby se subjekt nezúčastnil klinického hodnocení léčivého přípravku. Jakékoliv další náklady jsou pokryty platbou od zadavatele. Zhotovitel a zkoušející se zavazují, že nebudou nárokovat plnění z veřejného zdravotního pojištění na zdravotní péči subjektů hodnocení hrazenou zadavatelem v souvislosti s klinickým hodnocením podle této smlouvy;
 - e) zkoušející se zavazuje poskytnout zadavateli na základě jeho písemné výzvy zprávu o průběhu klinického hodnocení v místě hodnocení v termínu stanoveném zadavatelem;
 - f) zhotovitel se zavazuje poskytnout zadavateli na základě jeho písemné výzvy kopie příslušných laboratorních certifikátů a/nebo akreditací, kopie dokumentů s rozmezím příslušných normálních laboratorních hodnot, kopie certifikátů, popř. protokolů o kontrole zdravotnické techniky apod. V případě uplynutí doby platnosti těchto dokumentů poskytne zhotovitel na základě písemné výzvy zadavateli kopie těchto nových platných dokumentů.
- 8) Smluvní strany se zavazují bezvýhradně dodržet podmínky ochrany subjektů hodnocení upravené v ust. § 52 zákona o léčivech, zejména pak zajistit, že práva, bezpečnost a kvalita života subjektu hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti.

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a vyžádání jejich souhlasu

making analyses corresponding to the principles of the Good Clinical Practice and the Good Laboratory Practice.

The local laboratory to perform, based on a separate agreement, laboratory analyses of free T3 (performance of those analyses is not covered by this Agreement), will be SPADIA LAB Brno, s. r. o., Zahradníková 2/8, 602 00 Brno, IČO: 26888238.

- d) The Investigator is aware of the fact that the statutory health insurance only covers costs arising out of the making of a diagnosis and treatment of the Clinical Trial Subject to the extent that would occur with respect to each patient with such diagnosis, i.e., if a Clinical Trial Subject did not participate in the Clinical Trial of the Medicinal Product. Any other costs are covered by a payment from the Sponsor. The Institution and the Investigator undertake not to claim any payment from the public health insurance for medical care of the Clinical Trial Subjects as paid by the Sponsor in connection with the Clinical Trial under this Agreement;
 - e) The Investigator undertakes to provide the Sponsor, upon its written request, with a report on the course of the Clinical Trial at the Clinical Trial Site within the deadline as specified by the Sponsor;
 - f) The Institution undertakes to provide the Sponsor, upon Sponsor's written request, with copies of the relevant laboratory certificates and/or accreditations, copies of documents with ranges of the relevant normal laboratory values, copies of certificates, protocols on inspection of the medical equipment, as the case may be, etc. If validity of the above documents expires, the Institution shall provide the Sponsor, upon written request, with copies of new valid documents.
- 8) The Parties undertake to unconditionally comply with terms and conditions for protection of the Clinical Trial Subjects, as provided in Sec. 52 of the Act on Pharmaceuticals, in particular, to ensure that the rights, safety and quality of life of a Clinical Trial Subject always prevail over the interests of science and the society.

V.

Selection of Subjects for Clinical Trial and Request for Their Consent

- 1) Počet subjektů hodnocení, který bude zkoušejícím zařazen do klinického hodnocení, je stanoven v příloze č. 1, která je nedílnou součástí této smlouvy. Za zařazený subjekt hodnocení ve smyslu předchozí věty se považuje subjekt, který splňuje veškerá vstupní kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení a zároveň nesplňuje ani jedno z kritérií pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vylučujících kritérií). Zadavatel si vyhrazuje právo kdykoli náběh subjektů hodnocení v místě hodnocení ukončit. Zadavatel je dále oprávněn povolit zařazení většího počtu subjektů hodnocení, než je uvedeno v příloze č. 1. Toto povolení bude mít písemnou formu a bude za zadavatele podepsáno pověřeným zástupcem zadavatele, kterým bude osoba na pozici Clinical Site Manager nebo Clinical Site Monitor.
 - 2) Subjekt hodnocení, který podepíše informovaný souhlas s účastí v klinickém hodnocení, ale nesplní veškerá kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení a/nebo splní alespoň jedno z kritérií pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení, je považován za tzv. neúspěšný skrínink.
 - 3) Zařazení subjektů do klinického hodnocení bude možné jen s jejich písemným informovaným souhlasem a po jejich řádném poučení o jejich právech v průběhu celého klinického hodnocení, včetně práva kdykoliv z klinického hodnocení odstoupit. Vyžádání souhlasu od subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy a správnou klinickou praxí. K tomu:
 - a) zadavatel zpracuje a předá zkoušejícímu návrh formuláře informovaného souhlasu subjektu hodnocení, jehož součástí jsou i informace pro subjekt hodnocení, se zařazením do klinického hodnocení. Tento dokument musí (i) obsahovat všechny povinné informace dle příslušných právních a jiných předpisů, (ii) odpovídajícím způsobem popisovat všechna předvídatelná rizika spojená s účastí v klinickém hodnocení včetně rizik spojených s užíváním hodnoceného léčivého přípravku, (iii) obsahovat souhlas subjektu s tím, že identifikovatelné informace o subjektu hodnocení a jemu odebrané vzorky budou poskytnuty/předány zadavateli nebo jiné oprávněné osobě a zadavatelem či jinou oprávněnou osobou hodnoceny v požadované míře a v souvislosti s tímto klinickým hodnocením, (iv) obsahovat souhlas subjektu
- 1) The number of Clinical Trial Subjects to be enrolled in the Clinical Trial by the Investigator is set forth in Exhibit 1 hereto, which forms an integral part hereof. An enrolled Clinical Trial Subject, as specified in the previous sentence, shall mean a subject meeting all inclusion criteria for enrollment of subjects in the Clinical Trial and, at the same time, not meeting any of the criteria for not enrolling subjects in the Clinical Trial (exclusion criteria). The Sponsor reserves the right to end the enrollment of Clinical Trial Subjects at the Clinical Trial Site at any time. In addition, the Sponsor is entitled to permit that a greater number of Clinical Trial Subjects be enrolled than specified in Exhibit 1 hereto. This permission shall be in writing and shall be signed on behalf of the Sponsor by an authorized representative of the Sponsor, who will be the person in the position of the Clinical Site Manager or the Clinical Site Monitor.
 - 2) A Clinical Trial Subject who has signed the informed consent with participation in the Clinical Trial, but has not met all criteria for enrollment of subjects in the Clinical Trial and/or meets at least one of the criteria for not enrolling subjects in the Clinical Trial, shall be considered as a screening failure.
 - 3) Enrollment of subjects in the Clinical Trial shall only be possible with their written informed consent and after they have been duly informed about their rights during the entire Clinical Trial, including the right to withdraw from the Clinical Trial at any time. Consent by Clinical Trial Subjects must be requested in compliance with ethical principles and the Good Clinical Practice. With respect to this:
 - a) The Sponsor shall prepare and submit to the Investigator a draft of an Informed Consent Form for a Clinical Trial Subject with respect to enrollment in the Clinical Trial, including information for the Clinical Trial Subject. This document must (i) include all mandatory information according to relevant legal and other regulations, (ii) describe, in a corresponding manner, all predictable risks related to participation in the Clinical Trial, including risks connected with the use of the Investigational Medicinal Product, (iii) include the respective subject's consent, with the identifiable information about the Clinical Trial Subject and samples taken from him/her being submitted/transferred to the Sponsor or another authorized person to be assessed by the Sponsor or another person to the extent

s tím, že neidentifikovatelná studijní data/vzorky budou poskytnuta/předána a dále zpracovávána zadavatelem a jeho partnery, kteří s ním spolupracující na výzkumu, a to jak v souvislosti s tímto klinickým hodnocením, tak v souvislosti s dalším probíhajícím nebo budoucím výzkumem, který nutně nemusí s tímto klinickým hodnocením souviset. Znění tohoto dokumentu musí být schváleno SÚKL a etickou komisí;

- b) se zkoušející zavazuje v případě souhlasu subjektu hodnocení požádat subjekt před zařazením do klinického hodnocení, po odborném poučení a následně za předpokladu bezvýhradného informování, o jeho podpis a uvedení data na formuláři informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Poučení musí obsahovat náležitosti a souhlas subjektu musí být získán za podmínek stanovených v ust. § 51 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech a v ust. § 8 a příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi;
 - c) zkoušející nezařadí subjekt hodnocení do klinického hodnocení v případě, že by subjekt hodnocení nepodepsal informovaný souhlas s klinickým hodnocením, kterým mj. vyjadřuje že (i) jeho účast v klinickém hodnocení je dobrovolná a že se zavazuje dodržovat pokyny pro subjekt hodnocení uvedené v písemném poučení a plnit pokyny zkoušejícího, a (ii) výslovně souhlasí s tím, že jeho anonymizované zdravotní údaje, zaznamenané v průběhu klinického hodnocení, mohou být předány zadavateli a zadavatel je může používat za účelem zpracování údajů získaných v průběhu příslušného klinického hodnocení a získané výsledky dále používat a dále souhlasí s tím, že osoby odpovědné za vedení a kontrolu klinického hodnocení mohou nahlížet do jeho lékařských záznamů;
 - d) se zhotovitel a zkoušející zavazují zajistit, že jménem zadavatele nebudou činěny žádné jiné sliby či závazky vůči subjektu hodnocení než ty, které zadavatel předem písemně schválil.
- 4) Zkoušející zajistí, že podepsané dokumenty subjektů hodnocení o jejich poučení a souhlasu pořízené podle odst. 3 výše budou uloženy

requested and in connection with this Clinical Trial, (iv) include the respective subject's consent with unidentifiable study data/samples being submitted/transferred and further processed by the Sponsor and its partners cooperating with the Sponsor with respect to the research, both in connection with the Clinical Trial and with other ongoing or future research that necessarily does not need to relate to this Clinical Trial. The wording of this document must be approved by the Institute and the Ethics Committee;

- b) If a Clinical Trial Subject grants his/her consent, the Investigator undertakes to request the Clinical Trial Subject, prior to his/her enrollment in the Clinical Trial, after him/her having been professionally informed and provided that he/she has been informed without any reservations, for his/her signature and inclusion of a date in the Informed Consent Form of the Clinical Trial Subject. The information must include all requisites and the subject's consent must be obtained under conditions as set forth in Sec. 51 (2) (h) of the Act on Pharmaceuticals and Sec. 8 and Attachment 2 to the Regulation on Good Clinical Practice;
 - c) The Investigator shall not enroll the Clinical Trial Subject into Clinical Trial in case the Clinical Trial Subject does not sign the informed consent to participate in the Clinical Trial, granting among others, that (i) his/her participation in the Clinical Trial is voluntary and that he/she undertakes to adhere to the instructions for a Clinical Trial Subject, as specified in the written information, and perform the Investigator's instructions, and (ii) he/she expressly agrees that his/her anonymous medical data, as recorded during the Clinical Trial, may be submitted to the Sponsor and the Sponsor may use it for purposes of processing data obtained during the relevant Clinical Trial and further use the obtained results and, in addition, he/she agrees that the persons responsible for management of and control over the Clinical Trial may inspect his/her medical records;
 - d) The Institution and the Investigator undertake to ensure that no promises or covenants to a Clinical Trial Subject shall be made on the Sponsor's behalf other than those approved by the Sponsor in advance.
- 4) The Investigator shall ensure that the signed documents of the Clinical Trial Subjects concerning their having been informed and about their

v dokumentaci o provedení klinického hodnocení jím vedené. Zhotovitel a zkoušející dále zajistí, že tyto dokumenty budou archivovány dle podmínek uvedených v čl. IV, odst. 7 písm. b) této smlouvy. Subjekt hodnocení obdrží stejnopis formuláře informovaného souhlasu opatřený datem a podpisem.

- 5) Pokud zkoušející zjistí v průběhu klinického hodnocení, že subjekt hodnocení zařazený do klinického hodnocení nevyhovuje jeho kritériím, okamžitě o tom bude informovat zadavatele a po dohodě s ním subjekt z průběhu klinického hodnocení vyřadí.
- 6) Zhotovitel, zkoušející i zadavatel jsou povinni v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát podle příslušných právních předpisů ČR, a to zejména zákona o ochraně osobních údajů, o ochranu osobních údajů subjektů hodnocení zařazených do klinického hodnocení. V CRF budou údaje o klinickém hodnocení zaznamenány anonymně, tj. aniž by ze zadaných údajů bylo možné subjekt klinického hodnocení identifikovat, přičemž veškeré záznamy v CRF musí být odvoditelné z lékařských záznamů, pokud zadavatel v některých případech nestanoví jinak. Jméno subjektu hodnocení, stejně jako jiné údaje vztahující se k jeho osobě nebudou smluvními stranami zveřejňovány.
- 7) Informovaný souhlas musí trvat po celou dobu klinického hodnocení. Pokud by jej subjekt hodnocení odvolal, zkoušející se zavazuje to bez zbytečného odkladu oznámit zadavateli a po provedení závěrečných nezbytných vyšetření, vyřadí subjekt z klinického hodnocení.

VI.

Sledování a kontrola průběhu klinického hodnocení

- 1) Průběh a provádění klinického hodnocení budou kontrolovány a sledovány subjektem pověřeným zadavatelem, kterému zhotovitel a zkoušející v rozsahu povoleném právními předpisy umožní či zprostředkuje přístup do prostor, kde je klinické hodnocení prováděno, a to včetně prostor, ve kterých je uložena dokumentace vztahující se ke klinickému hodnocení, a přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů a jiným záznamům o subjektech zařazených do klinického

consent obtained pursuant to part 3 above shall be filed in the documents on the Clinical Trial maintained by the Investigator. The Institution and the Investigator shall further ensure that these documents are archived as specified in Article IV (7) (b) hereof. The Clinical Trial Subject shall receive a counterpart of the Informed Consent Form, provided with the date and signature.

- 5) If the Investigator ascertains during the Clinical Trial that a Clinical Trial Subject enrolled in the Clinical Trial does not meet its criteria, the Investigator shall immediately inform the Sponsor thereabout and, upon agreement with the Sponsor, exclude the subject from the Clinical Trial.
- 6) During the Clinical Trial and after its completion, the Institution, the Investigator and the Sponsor are obligated to observe, pursuant to relevant legal regulations of the Czech Republic, namely the Privacy Act, protection of personal data of the subjects enrolled in the Clinical Trial. Data on the Clinical Trial shall be included in CRFs on an anonymous basis, i.e. without possibility to identify the Clinical Trial Subject from the entered data, provided that all records included in the CRFs must be derivable from the medical records, unless the Sponsor provides otherwise in selected cases. The name of a Clinical Trial Subject, as well as other data relating to him/her, shall not be disclosed by the Parties.
- 7) The informed consent must be granted for the entire duration of the Clinical Trial. If the consent is withdrawn by a Clinical Trial Subject, the Investigator undertakes to inform the Sponsor accordingly without any undue delay and to exclude the respective Clinical Trial Subject after carrying out all necessary final examinations.

VI.

Monitoring and Control of Course of Clinical Trial

- 1) The course and conduct of the Clinical Trial shall be controlled and monitored by an entity authorized by the Sponsor, which the Institution and the Investigator, to the extent as allowed by legal regulations, will allow or procure access to the premises where the Clinical Trial is carried out, including premises where the documents relating to the Clinical Trial are stored, and access to all information obtained during the Clinical Trial and results of the laboratory tests and other records about the subjects enrolled in the Clinical Trial.

hodnocení.

- 2) Smluvní strany se dohodly, že kontrolou a sledováním klinického hodnocení bude pověřena konkrétní fyzická osoba (dále také jako „**monitor**“), jejíž jméno, včetně kontaktních údajů, nebo změnu zkoušejícímu bez zbytečného odkladu sdělí BMS ČR.
- 3) Průběh klinického hodnocení, dodržování protokolu a zásad správné klinické praxe a výsledky klinického hodnocení mohou být kontrolovány také auditory zadavatele, po předchozím upozornění a v patřičně dohodnutých termínech. Zhotovitel se zavazuje umožnit či zprostředkovat zadavateli/zástupci zadavatele kontrolu svého zařízení, lékárny, která je místem dodání hodnoceného léčivého přípravku a pracovištěm pověřeného farmaceuta dle čl. IV odst. 3 této smlouvy, pokud zhotovitel dle čl. IV odst. 3 této smlouvy pověřil příslušně kvalifikovaného zaměstnance zhotovitele nebo smluvně zajistil příslušně kvalifikovanou osobu jako člena studijního týmu v pozici farmaceuta, a kontrolu veškeré dokumentace vztahující se ke klinickému hodnocení. Tím není dotčeno právo kontroly pověřenými pracovníky příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů.
- 4) Zhotovitel, zkoušející i zadavatel jsou si vědomi možnosti, že regulační či jiný státní orgán provádějící činnosti v rámci své pravomoci je oprávněn učinit nebo učiní regulační opatření vůči zhotoviteli z důvodu existujících nebo údajných nedostatků v klinických hodnoceních, a to i těch, která nebyla zadána zadavatelem, nebo z důvodu jiných údajných možných pochybení zhotovitele. Zkoušející a zhotovitel se zavazují neprodleně uvědomit zadavatele telefonicky nebo faxem o každém takovém regulačním opatření provedeném nebo očekávaném, vůči zhotoviteli, a to z jakéhokoli důvodu, které může ovlivnit klinické hodnocení řídicí se touto smlouvou, jakož i poskytnout kopii veškeré písemné korespondence přijaté od příslušného regulačního orgánu, která se k těmto skutečnostem vztahuje. Zhotovitel a zkoušející se zavazují neprodleně informovat zadavatele a BMS ČR o všech žádostech přijatých od příslušného regulačního nebo jiného státního orgánu o provedení inspekce či zpřístupnění informací, údajů nebo materiálů vztahujících se ke službám poskytovaným
- 2) The Parties agreed that a specific individual (“**Monitor**”) shall be entrusted with control and monitoring of the Clinical Trial, the name of whom, including contact details, or any change, will be notified by BMS CR to the Investigator without any undue delay.
- 3) The course of the Clinical Trial, compliance with the Protocol and principles of the Good Clinical Practice and results of the Clinical Trial may also be audited by auditors of the Sponsor, upon prior notice and on duly agreed dates. The Institution undertakes to allow the Sponsor/representative of the Sponsor or procure for it/him/her an opportunity to inspect its facility, pharmacy, which is the place of delivery of the Investigational Medicinal Product, and the workplace of the authorized pharmacist pursuant to Article IV (3) hereof, if the Institution has, pursuant to Article IV (3) hereof, authorized an adequately qualified employee of the Institution or arranged for, on a contractual basis, an adequately qualified person as a Study Team member serving as a pharmacist, and to audit all documents relating to the Clinical Trial. Thus, the right to carry out an inspection by authorized employees of the relevant state authorities of the Czech Republic and foreign supervisory bodies is not affected.
- 4) The Institution, the Investigator and the Sponsor are aware of the possibility that a regulatory or another state authority carrying out activities as part of its powers is entitled to impose or shall impose regulatory measures upon the Institution due to the existing or alleged defects in the Clinical Trials, even those not sponsored by the Sponsor, or due to other possible mistakes by the Institution. The Investigator and the Institution undertake to immediately notify the Sponsor over the telephone or by facsimile about each such regulatory measure adopted or expected to be adopted with respect to the Institution, due to any reason, which may influence the Clinical Trial governed by this Agreement, and to provide a copy of all written correspondence received from the relevant regulatory body, which relates to the above facts. The Institution and the Investigator undertake to immediately inform the Sponsor and BMS CR about all requests received from the relevant regulatory or another state authority about the inspection or disclosure of information, data or materials relating to the services provided by the Institution

zhotovitelem či zkoušejícím dle této smlouvy. Zhotovitel a zkoušející se zavazují neprodleně uvědomit zadavatele a společnost BMS ČR o takových žádostech, a to před zpřístupněním příslušných informací nebo dokumentů třetí straně, pokud je oznámení předem možné. Zhotovitel a zkoušející souhlasí s tím, že umožní inspekci takových informací, údajů a materiálů oprávněnými zástupci příslušných úřadů nebo orgánů, a to v míře nevyhnutné, jak předepisují zákony. Zhotovitel a zkoušející se zavazují vynaložit přiměřené úsilí k oddělení materiálů a informací vztahujících se k protokolu, klinickému hodnocení a hodnocení léčivému přípravku od všech jiných materiálů a informací, které jsou předmětem daného šetření nebo inspekce, a odtajnit/zpřístupnit pověřeným orgánům pouze ty dokumenty, materiály a informace, které budou v průběhu tohoto šetření či inspekce příslušným orgánem platně vyžádány. Zhotovitel a zkoušející se zavazují poskytnout zadavateli kopie veškerých příslušných oznámení a veškeré související korespondence a zavazují se umožnit zástupcům zadavatele účast na kontrolách, které mají nebo dle názoru zadavatele mohou mít přímý dopad na klinické hodnocení řídicí se touto smlouvou. Na žádost zadavatele, ve vzájemně dohodnutém termínu se zhotovitel a zkoušející zavazují společně se zadavatelem zúčastnit projednání relevantních aspektů služeb zhotovitele poskytovaných dle této smlouvy u příslušného orgánu.

- 5) Subjekty hodnocení musí být poučeny podle čl. V odst. 3 této smlouvy a informovány také o tom, že údaje získané o nich v průběhu klinického hodnocení mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným státním orgánům ČR a zahraničním kontrolním orgánům. Zadavatel se za tímto účelem zavazuje do informovaného souhlasu vložit ustanovení ve výše uvedeném smyslu a zkoušející se zavazuje zajistit podpis takového informovaného souhlasu.

VII. Jiná ustanovení

- 1) K plnění certifikačních a jiných povinností zadavatele týkajících se poskytování finančních údajů, ve vztahu k americkému Úřadu pro potraviny a léky (Food and Drug Administration,

or the Investigator pursuant to this Agreement. The Institution and the Investigator undertake to immediately notify the Sponsor and BMS CR about such requests, prior to disclosure of the relevant information or documents to a third party, if such prior notification can be made. The Institution and the Investigator agree to allow an inspection of such information, data and materials by authorized representatives of competent authorities or bodies to the extent necessary, as prescribed by relevant laws. The Institution and the Investigator undertake to use reasonable efforts to separate materials and information relating to the Protocol, the Clinical Trial and the Investigational Medicinal Product from all other materials and information that are subject to the given audit or inspection and to declassify/disclose to competent bodies only those documents, materials and information that will be validly requested during the course of such audit or inspection by the relevant authority. The Institution and the Investigator undertake to provide the Sponsor with copies of all relevant notices and all relevant correspondence and undertake to allow the representatives of the Sponsor to participate in inspections that have or, in the Sponsor's opinion, may have a direct influence on the Clinical Trial governed by this Agreement. Upon the Sponsor's request, the Institution and the Investigator undertake to jointly attend a meeting along with the Sponsor, on a mutually agreed date, to negotiate the relevant aspects of the Institution's services provided hereunder at the relevant body.

- 5) Clinical Trial Subjects must be instructed pursuant to Article V (3) hereof and informed that the data obtained from them during the course of the Clinical Trial may be used and submitted for purposes of inspection to the relevant state authorities of the Czech Republic and foreign supervisory bodies. For this purpose, the Sponsor undertakes to include into the informed consent a provision pursuant to the above stated and the Investigator undertakes to ensure that the informed consent is signed.

VII. Other Provisions

- 1) To perform certification and other duties of the Sponsor relating to the disclosure of financial data with respect to Food and Drug Administration (FDA) within the sense of Title 21 of the Code of

FDA), ve smyslu hlavy 21, část 54 Kodexu federálních předpisů, jakož i podle některých dalších zákonů a právních předpisů ukládajících poskytování finančních informací o vztahu mezi zadavatelem a zkoušejícím a všemi spoluzkoušejícími, příp. mezi zkoušejícím a spoluzkoušejícími, zavazuje se zkoušející poskytnout a zajistit, aby všichni spoluzkoušející poskytli takové finanční informace zadavateli na jeho žádost, a to na formulářích poskytnutých nebo schválených zadavatelem. V průběhu klinického hodnocení a po dobu jednoho (1) roku po jeho ukončení se zkoušející zavazuje a zaváže k tomu i spoluzkoušející bezodkladně aktualizovat výše uvedené informace a poskytnout je zadavateli na jeho žádost nebo kdykoliv dojde ke změně v informacích poskytnutých v předchozím formuláři. Zkoušející dává svůj souhlas s převodem a zpřístupněním individuálních informací pro výše uvedený účel a pro potřeby řízení, jak je výše uvedeno. Zkoušející je dále povinen zajistit odpovídající souhlas od osob (zejména spoluzkoušejících), které pověřil prováděním určitých úkonů týkajících se klinického hodnocení.

- 2) Vztah zadavatele a zhotovitele a vztah zadavatele a zkoušejícího jsou podle této smlouvy vztahy nezávislých smluvních stran.
- 3) Tato smlouva nezakládá žádné ze smluvních stran žádná jiná práva než ta, která jsou v ní přímo upravena. Smluvní strany jsou oprávněny vyvíjet obchodní aktivity v souladu se svým předmětem podnikání a příslušnými platnými právními řády, ale i s oprávněnými zájmy druhé smluvní strany, a vyhrazují si právo vstupovat do obchodních smluv o provedení klinického hodnocení s třetími stranami, jakož i vykonávat další činnosti s tímto spojené. Tato smlouva nezakládá právo exkluzivity.
- 4) Všechna důležitá právní sdělení, která směřují k právům a povinnostem vyplývajícím z této smlouvy, včetně případného zrušení této smlouvy, musí mít písemnou formu a musí být doručena prokazatelným způsobem, a to k rukám:
 - u zhotovitele: statutárního orgánu nebo odpovědného zaměstnance;
 - u zadavatele: jednatele společnosti BMS ČR nebo jím pověřené osoby;
 - u zkoušejícího: do vlastních rukou.Smluvní strany se současně dohodly, že sdělení je

Federal Regulations, Part 54 and pursuant to other selected laws and legal regulations providing for disclosure of financial information on the relationship between the Sponsor and the Investigator and all Sub-Investigators, or between the Investigator and Sub-Investigators, the Investigator undertakes to disclose and ensure that all Sub-Investigators disclose such financial information in the forms provided or approved by the Sponsor. During the course of the Clinical Trial and for the period of one (1) year from its completion, the Investigator undertakes and shall cause the Sub-Investigators to undertake to immediately update the above information and provide it to the Sponsor, upon the Sponsor's request, or whenever any change in the information provided in the previous form is made. The Investigator gives his/her consent to transfer and disclosure of individual information for the above purpose and for purposes of management, as specified above. The Investigator is further obligated to ensure the relevant consent from the persons (particularly Sub-Investigators) that he/she entrusted with performance of certain acts relating to the Clinical Trial.

- 2) The relationship between the Sponsor and the Institution and the relationship between the Sponsor and the Investigator represent relationships between independent parties hereunder.
- 3) This Agreement shall not establish any rights to any of the Parties other than those directly governed by this Agreement. The Parties are entitled to develop business activities in compliance with their scopes of business and relevant legal regulations and justified interests of the other Party, and they reserve the right to enter into business clinical trial agreements with third parties, as well as perform other related activities. This Agreement does not establish any right of exclusivity.
- 4) All important legal notices relating to the rights and duties under this Agreement, including cancellation, if any, of this Agreement, must be in writing and must be provably delivered for the attention of the following persons:
 - The Institution: a statutory body or a responsible employee;
 - The Sponsor: the Executive of BMS CR or a person authorized by him/her;
 - The Investigator: personal delivery.At the same time, the Parties have agreed that a

platné okamžikem jeho řádného doručení. Smluvní strany jsou oprávněny kontaktní osobu změnit svým jednostranným právním úkonem, a to výše popsaným způsobem.

- 5) Zadavatel se zavazuje nepoužívat údaje o zhotoviteli či zkoušejícím v žádné reklamní činnosti a nevykonávat prezentace hodnoceného léčivého přípravku ve spojení s propagací činností nebo produktů zhotovitele či zkoušejícího bez jejich písemného svolení a zhotovitel a zkoušející se zavazují neužívat údaje o zadavateli, jeho činnosti a produktech k reklamním nebo propagačním účelům bez předchozího písemného svolení zadavatele. K tomuto jsou smluvní strany oprávněny pouze za předpokladu, že to bude přímo vyplývat z povinností uložené některé smluvní straně zákonem.
- 6) Zhotovitel a zkoušející se zavazují nevyužívat žádným způsobem služeb nebo informací od osob, které jsou jako nežádoucí uvedené v platném seznamu FDA na adrese Food and Drug Administration, 5600 Fishers lane, Rockville, Maryland 20857, U.S.A. (http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/debar/default.htm), na který odkazuje zadavatel plníc tímto své povinnosti obchodní společnosti vlastněné právními subjekty USA (Generic Drug Enforcement Act of 1992, v platném znění) a podpisem této smlouvy potvrzují, že v případě, že dojde ke změně uvedených skutečností, vydají o tomto zadavateli písemné prohlášení.
- 7) Zhotovitel a zkoušející tímto čestně prohlašují, že mají plné oprávnění uzavřít tuto smlouvu v souladu se všemi jejími ustanoveními, a že uzavření této smlouvy a/nebo plnění povinností podle této smlouvy není v rozporu s žádnou povinností zhotovitele a zkoušejícího vyplývající z obecně platných právních předpisů nebo z jiných smluvních závazků. Smluvní strany dále prohlašují, že s uzavřením této smlouvy nejsou spojeny žádné další služby, protislužby nebo jiné výhody, a zejména že poskytnutí smluvní odměny podle článku XIII této smlouvy není založeno na závazku předepisovat, vydávat nebo doporučovat léčivé přípravky zadavatele a/nebo zdravotnické prostředky zadavatele.
- 8) Zhotovitel a zkoušející tímto čestně prohlašují, že uzavřením této smlouvy o provádění předmětného

notice is valid upon its due receipt. The Parties are entitled to change the contact person by their unilateral legal act, as described above.

- 5) The Sponsor undertakes not to use any information about the Institution or the Investigator in any advertisement and not to make any presentation of the Investigational Medicinal Product in connection with promotion of the activities or products of the Institution or the Investigator without their written consent and the Institution and the Investigator undertake not to use any information about the Sponsor, its activities and products for advertising or promotional purposes without the Sponsor's prior written consent. The Parties are only entitled to do so provided that this will directly arise from a duty imposed upon any of the Parties by law.
- 6) The Institution and the Investigator undertake not to use, in any manner, services or information from persons that are listed as debarred in the valid FDA list at the address of the Food and Drug Administration, 5600 Fishers lane, Rockville, Maryland 20857, U.S.A. (http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/debar/default.htm), to which the Sponsor refers, thereby meeting its duty as a business company owned by US legal entities (Generic Drug Enforcement Act of 1992, as amended), and by signing this Agreement, they confirm that, if the above facts are changed, they will issue a written representation to the Sponsor.
- 7) The Institution and the Investigator hereby solemnly represent that they have the full power to conclude this Agreement in compliance with all its provisions and that the conclusion of this Agreement and/or performance of duties hereunder is not in breach of any of the Institution's and the Investigator's duties arising out of generally binding legal regulations or other contractual relationships. In addition, the Parties represent that the conclusion of this Agreement is not connected with any other services, counter-services or other benefits, in particular, that provision of contractual remuneration under Article XIII hereof is not based on an obligation to prescribe, dispense or recommend any medicinal products and/or medical devices of the Sponsor.
- 8) The Institution and the Investigator hereby solemnly represent that conclusion of this

klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy u nich nedojde k žádnému střetu zájmů (zejména střetu zájmů se zaměstnavatelem zkoušejícího, střetu zájmů týkajícího se postavení zkoušejícího, kdy je povinen z titulu své funkce prosazovat nebo hájit veřejné zájmy, nebo střetu zájmů s výkonem zdravotnického povolání), které by jim bránilo provádět předmětné klinické hodnocení.

9) Smluvní strany tímto čestně prohlašují, že jsou si vědomy, že právní řády České republiky a Spojených států amerických, zejména zákon o korupčním jednání v zahraničí (*Foreign Corrupt Practices Act*), paragraf 78 dd-1 a násl. (dále jen „**FCPA**“), zakazují, kromě jiného, přijímání a poskytování úplatků a poskytování, ať již přímo či nepřímo, plateb nebo čehokoliv, co má hodnotu, vládním úředníkům, politické straně nebo kandidátům politických stran za účelem získání nebo udržení obchodu. Zhotovitel a zkoušející tímto čestně prohlašují, že si nejsou vědomi žádného konfliktu zájmů týkajícího se tohoto ustanovení (jak vyplývá zejména z FCPA). V případě, že by takový konflikt zájmů kdykoli v budoucnu nastal, zhotovitel a zkoušející se zavazují bez prodlení tuto skutečnost ohlásit zadavateli.

10) Elektronické systémy

a) Zadavatel implementoval elektronické systémy (dále jen „**elektronické systémy**“), které napomáhají analyzovat data získaná během klinických hodnocení a předkládat je kontrolním úřadům. Důležitým požadavkem pro fungování tohoto procesu je schopnost zhotovitele, resp. zkoušejícího, elektronicky vkládat, kontrolovat, schvalovat a přenášet data. V souvislosti s tímto klinickým hodnocením zadavatel vyhodnotí, ve spolupráci se zhotovitelem, elektronická zařízení zhotovitele a jeho komunikační možnosti, aby posoudil, zda jsou dostatečné ke splnění požadavků protokolu a zda jsou kompatibilní se systémy zadavatele;

b) Zhotovitel a zkoušející nesmí používat elektronické systémy pro jiné účely než ty uvedené v této smlouvě a protokolu. Zhotovitel umožní přístup k elektronickým systémům pouze těm osobám, které se přímo

Agreement on conducting the respective Clinical Trial pursuant to this Agreement will not result in any conflict of interest with respect to them (including, without limitation, a conflict of interest with the employer of the Investigator, a conflict of interest relating to the position of the Investigator where the Investigator is, by virtue of his/her office, obligated to promote or defend public interests, or a conflict of interest with conduct of a medical practice), which would prevent them from conducting the respective Clinical Trial.

9) The Parties hereby solemnly affirm their awareness of the fact that the laws of the Czech Republic and the United States of America, including, without limitation, Sec. 78 dd-1 *et seq.* of the Foreign Corrupt Practices Act (“**FCPA**”), prohibit, among others, to accept and give bribes and provide, whether directly or indirectly, payments or anything of value to government officials, a political party or a candidate for a political office with a view to obtain or retain business. The Institution and the Investigator hereby affirm that they are not aware of any conflict of interest relating to this provision (as ensues, among others, from FCPA). Should any such conflict of interest occur in the future, the Institution and the Investigator undertake to notify such fact to the Sponsor without any undue delay.

10) Electronic Systems

a) The Sponsor has implemented electronic systems (“**Electronic Systems**”) that facilitate the analysis of data obtained in the Clinical Trials and its submission to supervisory bodies. An important requisite for the functioning of this process is the ability of the Institution, or the Investigator, to electronically input, check, approve and transfer the data. In connection with this Clinical Trial, the Sponsor will, in cooperation with the Institution, assess the electronic facilities of the Institution and its potential in terms of communications to determine whether or not they are sufficient to meet the requirements of the Protocol and whether or not they are compatible with systems of the Sponsor;

b) The Institution and the Investigator must not use the Electronic Systems for purposes other than those specified in this Agreement and the Protocol. The Institution shall only provide access to the Electronic Systems to persons

podílejí na provádění klinického hodnocení. Zhotovitel ani zkoušející se nebudou za žádných okolností pokoušet opravovat jakékoli chyby či technické problémy spojené s elektronickými systémy.

- 11) Zkoušející a zhotovitel tímto berou na vědomí, že zadavatel může v souvislosti s klinickým hodnocením uspořádat jedno nebo více setkání zkoušejících (tzv. Investigator Meeting). Zkoušející se tímto zavazuje, že se vynasnaží se takového setkání účastnit, a/nebo pověří účastí některé členy studijního týmu, a to v souladu s požadavky zadavatele. Pokud nebude dohodnuto jinak, je zadavatel zodpovědný za úhradu nezbytných výdajů souvisejících s účastí na setkání zkoušejících, především ubytování a dopravy. Účastníkům nenáleží za účast na setkání odměna a zadavatel nebude účastníkům hradit případný ušlý zisk. V případě, že je zhotovitel v pozici zaměstnavatele účastníka setkání zkoušejících, zavazuje se tímto příslušného účastníka na dobu nezbytně nutnou uvolnit ze zaměstnání za účelem účasti na setkání zkoušejících.

- 12) Zkoušející bere na vědomí a souhlasí s tím, že zadavatel bude shromažďovat a zpracovávat jeho osobní údaje proto, aby zadavatel mohl lépe řídit a spravovat své vztahy se zhotovitelem a zkoušejícím, aby mohl zveřejnit jméno zkoušejícího a jeho kontaktní telefonní číslo spolu s názvem zhotovitele a jeho adresou v oficiálních registrech klinických studií (např. <http://www.clinicaltrials.gov>) a za účelem archivace údajů. Tyto osobní údaje mohou být uchovávány, zpřístupněny a použity za výše uvedeným účelem pobočkami společnosti Bristol-Myers Squibb a jejími zástupci v zemích mimo Evropskou unii. Nicméně s osobními údaji zkoušejícího bude nakládáno v souladu se zásadami a požadavky zákona o ochraně osobních údajů. V případě, že zkoušející bude chtít mít přístup k osobním údajům, žádat jejich opravu nebo vznášet námitku proti zpracování jeho osobních údajů, musí kontaktovat zadavatele.

VIII.

Hlášení nežádoucích příhod a účinků a předkládání zpráv

directly involved in the conduct of the Clinical Trial. Under no circumstances shall the Institution or the Investigator attempt to correct any errors or technical problems connected with the Electronic Systems.

- 11) The Investigator and the Institution hereby acknowledge that the Sponsor may organize one or more Investigator Meetings in connection with the Clinical Trial. The Investigator hereby undertakes to make every effort to participate, and/or authorize some members of the Study Team to participate, in such a meeting in accordance with the requirements of the Sponsor. Unless agreed otherwise, the Sponsor shall be responsible for payment of the necessary expenses related to the participation in an Investigator Meeting, particularly accommodation and transport. The participants shall not be entitled to any remuneration for their participation in a meeting and the Sponsor shall not compensate the participants for lost profit, if any. If the Institution is in the position of the employer of a participant in an Investigator Meeting, the Institution hereby undertakes to release the respective participant from work for the purpose of his/her participation in an Investigator Meeting.

- 12) The Investigator acknowledges and agrees that the Sponsor will collect and process certain personal data about him/her for purposes of enabling the Sponsor to better manage and administer its relationships with the Institution and Investigator, to disclose Investigator's name and his/her contact telephone number together with Institution's name and address in the official Clinical Trials Registers (such as <http://www.clinicaltrials.gov>) and for records keeping purposes. Such personal data may be stored, accessed and used for the above purposes, by Bristol-Myers Squibb affiliates and agents, in countries out of the European Union. Nevertheless, Investigator's personal data will be handled in accordance with principles and requirements of the Privacy Act. Should the Investigator wish to access, rectify or object to the processing of his/her personal data, he/she should contact the Sponsor.

VIII.

Reporting Adverse Events and Reactions and Submission of Reports

- 1) Zkoušející se zavazuje hlásit zadavateli v průběhu klinického hodnocení a v souladu s požadavky protokolu a příslušnými právními předpisy všechny nežádoucí příhody.
- 2) Zadavatel a zkoušející se zavazují plnit své povinnosti týkající se hlášení nežádoucích příhod a účinků a předkládání zpráv dané především ust. § 58 zákona o léčivech a vyhláškou o správné klinické praxi.
- 3) Zkoušející je povinen plnit oznamovací povinnosti (zejména vůči etické komisi a SÚKL) a další povinnosti, které ukládá zejména zákon o léčivech a vyhláška o správné klinické praxi. O oznámeních a hlášeních zadavateli, etické komisi nebo SÚKL současně zkoušející informuje i monitora klinického hodnocení.
- 4) Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, je zkoušející povinen přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím a neprodleně informovat zadavatele. Za porušení svých povinností může být zkoušejícímu uložena sankce podle ust. § 108 odst. 5, 8 a 9 zákona o léčivech.

IX.

Náhrada za újmu na zdraví subjektu zařazeného do klinického hodnocení

- 1) Zadavatel se zavazuje, že v případě, že zhotovitel či zkoušející budou na základě pravomocného rozhodnutí povinni nahradit subjektu klinického hodnocení, popř. dalším oprávněným osobám:
 - škodu, která vznikla v důsledku provádění tohoto klinického hodnocení,
 - nemajetkovou újmu způsobenou v důsledku provádění klinického hodnocení,nahradí zhotoviteli či zkoušejícímu částky, které tyto budou povinni z výše uvedených titulů uhradit subjektu klinického hodnocení či oprávněným osobám.
Zadavatel však není povinen zhotoviteli či zkoušejícímu tyto částky uhradit v případě, kdy újma vznikla pouze v důsledku porušení této smlouvy či právních předpisů ze strany zhotovitele či zkoušejícího.

- 1) The Investigator undertakes to report any and all adverse events to the Sponsor during the course of the Clinical Trial and in accordance with the requirements of the Protocol and applicable legal regulations.
- 2) The Sponsor and the Investigator undertake to meet their obligations relating to the reporting of adverse events and reactions and to submission of reports as stipulated particularly by Sec. 58 of the Act on Pharmaceuticals and the Regulation on Good Clinical Practice.
- 3) The Investigator is obligated to meet his/her reporting duty (particularly in respect of the Ethics Committee and the Institute) as well as other duties as stipulated by the Act on Pharmaceuticals and the Regulation on Good Clinical Practice. The Investigator shall concurrently inform the Monitor of any notifications and reports to the Sponsor, the Ethics Committee or the Institute.
- 4) If any new fact occurs in connection with the conduct of the Clinical Trial, which could affect the safety of the Clinical Trial Subjects, the Investigator is obligated to immediately adopt measures to protect the Clinical Trial Subjects against imminent peril and shall forthwith inform the Sponsor. A sanction may be imposed upon the Investigator for breaching his/her duties pursuant to Sec. 108 (5), (8) and (9) of the Act on Pharmaceuticals.

IX.

Compensation for Detriment to Health of Subject Enrolled in Clinical Trial

- 1) The Sponsor undertakes, in the event that the Institution or the Investigator shall be obliged to compensate a Clinical Trial Subject or other authorized persons on the basis of final order:
 - for the damage that incurred as a result of performing this Clinical Trial,
 - for a non-property detriment incurred as a result of performing Clinical Trial,they shall indemnify the Institution or Investigator for amounts, which these shall be obliged to pay to the Clinical Trial Subject or to authorized persons by virtue of the above stated.
The Sponsor, however, is not obliged to pay these amounts to the Institution or Investigator in case that the detriment incurred only as a result of breach of this contract or legal regulations on the part of the Institution or the Investigator.

- 2) V případě, že jakákoli smluvní strana způsobí jiné smluvní straně újmu, zavazuje se ji nahradit v rozsahu a způsobem stanovenými právními předpisy.

X.

Ochrana důvěrných informací a zachování mlčenlivosti

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace poskytnuté zadavatelem a vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci označené jako „důvěrné“. Zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech a o údajích a výsledcích získaných v průběhu klinického hodnocení, jakož i jiné informace zadavatelem označené jako důvěrné. Zhotovitel a zkoušející se zavazují nepřístupnit důvěrné informace třetí osobě (s výjimkou osob zúčastněných na klinickém hodnocení) a nepoužívat je pro účel jiný, než určený v instrukcích zadavatele. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví zadavatele a budou drženy zkoušejícím a zhotovitelem v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zkoušející nebo zhotovitel prokáží, že se jedná o informace veřejně přístupné. Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit, zkoušející nebo zhotovitel toto neodkladně písemně oznámí zadavateli. Zadavatel, zhotovitel a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jimž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou a zhotovitel a zkoušející se zavazují zavázat osoby pověřené plněním určitých úkolů při provádění klinického hodnocení stejnou povinností mlčenlivosti. Tento závazek mlčenlivosti není vázán pouze na dobu platnosti této smlouvy, ale přetrvává i po jejím ukončení.
- 2) Smluvní strany se dále zavazují, že nesdělí podmínky této smlouvy žádné třetí straně bez předchozího písemného svolení druhých smluvních stran, přičemž udělení takového svolení nebude bezdůvodně odpíráno. Žádné ustanovení v této smlouvě však nevylučuje poskytovat informace včetně podmínek této smlouvy (zahrnuje i

- 2) In case that any of the Parties causes a harm to the other Party, the first Party undertakes to compensate the other Party in the extent and in the way determined by legal regulations.

X.

Privacy Protection and Maintaining Confidentiality

- 1) For purposes of this Agreement, confidential information is understood to mean all information provided by the Sponsor and relating to the Clinical Trial or its documentation and indicated as “confidential”. It includes, without limitation, information on the structure, composition, ingredients, samples, know-how, technical procedures and processes and on data and results obtained during the course of the Clinical Trial, as well as other information identified by the Sponsor as confidential. The Institution and the Investigator undertake not to disclose confidential information to a third person (with the exception of persons involved in the Clinical Trial) and not to use it for a purpose other than that specified in the instructions by the Sponsor. Confidential information shall be the exclusive property of the Sponsor and shall be maintained confidential by the Investigator and the Institution and at a place intended for such information, except where the Investigator or the Institution proves that the information is publicly available. If it becomes necessary to disclose confidential information due to the statutory reasons, the Investigator or the Institution shall immediately notify this to the Sponsor in writing. The Sponsor, the Institution and the Investigator undertake to inform all persons involved in this Clinical Trial and persons to whom the confidential information is disclosed about the confidentiality duty under this Agreement, and the Institution and the Investigator undertake to bind persons entrusted with the performance of certain tasks in the conduct of the Clinical Trial with the same confidentiality obligation. This confidentiality obligation is not merely related to the term of this Agreement, but shall survive its termination.
- 2) The Parties further undertake not to disclose the terms and conditions of this Agreement to any third party without prior written consent by the other Parties, provided that such consent shall not be unreasonably withheld. However, no provision in this Agreement excludes providing information including terms of this Agreement (including

uveřejnění smlouvy) za předpokladu, že taková povinnost vyplývá z právních předpisů, např. ze zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím anebo za předpokladu, že takový požadavek vznesl zřizovatel zhotovitele. Kromě těchto a výše uvedených povinností se zhotovitel a zkoušející dále zavazují, že nebudou šířit informace týkající se tohoto klinického hodnocení a hodnoceného léčivého přípravku, a zejména pak, že nebudou diskutovat toto klinické hodnocení a hodnocený léčivý přípravek s analytiky působícími zejména (nikoli však jen) v oblasti cenných papírů, financí a farmaceutického průmyslu anebo s osobami z masmédií, vyjma případů, kdy k tomu zadavatel poskytne předchozí písemný souhlas. Tato povinnost se týká (a) důvěrných informací a (b) údajů a názorů, které vyplynou z tohoto klinického hodnocení. Zadavatel je oprávněn sdělit podmínky této smlouvy v případě postoupení nebo převodu této smlouvy na sobě majetkově příbuznou osobu.

- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že zadavatel je oprávněn na žádost příslušného státního, profesního nebo jiného orgánu vykonávajícího dohled nad průběhem klinických hodnocení nebo v souvislosti s plněním svých zákonných povinností zveřejnit veškeré podmínky smluvního vztahu založeného touto smlouvou a jejími případnými dodatky, a to včetně například celkového maximálního finančního plnění (odměny i nákladů) poskytnutého dle této smlouvy. Zhotovitel se dále zavazuje na žádost etické komise poskytnout informace o výši odměn, které bude vyplácet osobám podílejícím se na provádění klinického hodnocení, a zároveň tyto osoby o tomto řádně informovat.

XI.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) XXX
- 2) XXX
- 3) XXX
- 4) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou zhotovitelem a potažmo zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Takový souhlas nebude zadavatelem bezdůvodně odepřen. Zhotovitel a zkoušející se zavazují, že publikaci jakékoliv odborné práce o

publication of the Agreement), provided such obligation arises from legal regulations, e.g., Act No. 106/1999 Coll., on Free Access to Information or provided such requirement is made by the Institution's founder. In addition to these and the above obligations, the Institution and the Investigator further undertake not to disseminate information regarding this Clinical Trial and the Investigational Medicinal Product, particularly not to discuss this Clinical Trial and the Investigational Medical Product with analysts active in areas including (without limitation) securities, finance and pharmaceutical business and/or persons from mass media, except where the Sponsor has granted its prior written consent to this. This obligation applies to (a) confidential information and (b) data and opinions that will arise out of this Clinical Trial. The Sponsor is entitled to disclose the terms and conditions of this Agreement in the event of assignment or transfer of this Agreement to its property-related entity.

- 3) The Parties acknowledge and agree that the Sponsor is entitled, upon request of a competent state, professional or other body supervising over the course of clinical trials or in connection with its meeting the statutory duties, to disclose all terms and conditions of the contractual relationship established by this Agreement and its amendments, if any, such as the total maximum financial performance (remuneration as well as costs) provided hereunder. The Institution further undertakes to provide, upon request of the Ethics Committee, information on the amount of the remuneration to be paid to persons involved in the conduct of the Clinical Trial and, concurrently, duly inform such persons about this.

XI.

Ownership of Clinical Trial Results, Its Protection and Publication of Results

- 1) XXX
- 2) XXX.
- 3) XXX
- 4) Results of the Clinical Trial or their part shall not be published by the Institution or the Investigator without the prior written consent of the Sponsor. Such consent shall not be unreasonably withheld by the Sponsor. The Institution and the Investigator undertake to discuss the publication of any treatise

průběhu či výsledcích klinického hodnocení projednají se zadavatelem nejméně 30 dnů před předáním publikace do tisku nebo před konáním přednášky. Zadavatel si vyhrazuje právo (i) seznámit se s obsahem publikace nebo přednášky a zhotovitel a/nebo zkoušející se zavazují na žádost zadavatele odstranit z textu publikace nebo přednášky jakékoli důvěrné informace vlastněné zadavatelem a (ii) pozdržet až o 60 dní vydání publikace, a to z důvodu zajištění ochrany jeho práv v souvislosti s duševním vlastnictvím. Zhotovitel a zkoušející souhlasí s tím, že zadavatel může volně nakládat s jakoukoli publikací, zejména s články, abstrakty a rukopisy, která se vztahuje k výsledkům klinického hodnocení, za předpokladu řádného uvedení jejího autora (jejích autorů). Zadavatel si vyhrazuje právo publikovat v souvislosti s předmětným klinickým hodnocením.

5) XXX

- 6) V případě multicentrického klinického hodnocení nesmí být lokální výsledky klinického hodnocení nebo jejich část publikovány dříve, než jsou publikovány globální výsledky. V případě, že globální výsledky multicentrického klinického hodnocení nebudou publikovány během 12 měsíců po ukončení multicentrického klinického hodnocení nebo zadavatel potvrdí v průběhu 12 měsíců po ukončení multicentrického klinického hodnocení, že výsledky nebudou publikovány, mohou v tomto případě zhotovitel a zkoušející publikovat lokální výsledky klinického hodnocení v souladu s podmínkami uvedenými výše v tomto článku.

XII.

Řešení sporů a smírčí řízení

- 1) Právní vztahy vznikající z této smlouvy, jakož i právní vztahy se smlouvou související, včetně otázek platnosti a následků neplatnosti se řídí českým právem.
- 2) Smluvní strany se zavazují při zpracování klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit jednáním obvyklým u smluvních stran.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že

on the course or results of the Clinical Trial with the Sponsor no less than 30 days prior to submitting the publication for printing or prior to giving the lecture. The Sponsor reserves the right to (i) become acquainted with the content of the publication or lecture and the Institution and/or the Investigator undertake, upon request of the Sponsor, to remove from the text of the publication or lecture any confidential information owned by the Sponsor, and (ii) delay the publication by up to 60 days to ensure protection of the Sponsor's rights in connection with intellectual property. The Institution and the Investigator agree that the Sponsor may freely handle any publication, in particular any articles, abstracts and manuscripts, which relates to the results of the Clinical Trial, provided that it duly states its author(s). The Sponsor reserves the right to publish in connection with the respective Clinical Trial.

5) XXX

- 6) In the case of a multicentre clinical trial, local results of the Clinical Trial must not be published before global results are published. If global results of a multicentre clinical trial are not published within 12 months after the end of the multicentre clinical trial, or if the Sponsor confirms within 12 months after the end of the multicentre clinical trial that results of the Clinical Trial will not be published, the Institution and the Investigator may publish local results of the Clinical Trial in accordance with the terms and conditions as set forth above in this Article.

XII.

Dispute Resolution and Arbitration

- 1) The legal relationships arising out of this Agreement, as well as legal relationships related to the Agreement, including the matters of legal force and consequences of invalidity shall be governed by the Czech Law.
- 2) In processing the Clinical Trial, the Parties undertake to provide mutual assistance and resolve any disputes and differences of opinions regarding the procedure and methods of work by negotiations as customary for contractual parties.
- 3) The Parties acknowledge and agree that the body

k projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou překonány spoluprací, jak je výše dohodnuto v ust. odst. 2 tohoto článku, je příslušným orgánem místně příslušný soud na území ČR podle sídla zhotovitele.

XIII. Finanční vyrovnání

- 1) Smluvní strany se dohodly, že příjemcem odměny za provádění klinického hodnocení je zhotovitel. Odměna zkoušejícího za provádění klinického hodnocení bude zkoušejícímu uhrazena zhotovitelem v souladu s jeho vnitřními předpisy. Zadavatel se zavazuje prostřednictvím společnosti BMS ČR uhradit zhotoviteli za provádění klinického hodnocení, tj. za návštěvy, vyšetření a další služby poskytnuté na základě této smlouvy, odměnu v souladu s přílohou č. 1 této smlouvy. Smluvní strany berou na vědomí, že předpokládané celkové finanční plnění bude 1 850 000 Kč bez DPH. Odměna za provádění klinického hodnocení bude hrazena čtvrtletně, vždy za návštěvy, vyšetření a další služby poskytnuté v příslušném kalendářním čtvrtletí. Zadavatel je povinen zaslat zhotoviteli po ukončení kalendářního čtvrtletí podklady pro výpočet odměny. V návaznosti na tyto podklady vystaví zhotovitel fakturu. Podklady pro výpočet odměny musí zahrnovat položkové vyúčtování všech návštěv, vyšetření a dalších služeb provedených v příslušném kalendářním čtvrtletí. Vyúčtování musí být provedeno zvlášť pro každý subjekt hodnocení, který musí být označen svým číslem. U každého subjektu hodnocení musí být uvedeno, jaké návštěvy či vyšetření absolvoval a rovněž ocenění těchto návštěv a vyšetření v souladu s Přílohou č. 1 této smlouvy. Byly-li poskytnuty nějaké další služby, musejí být tyto v položkovém vyúčtování rovněž uvedeny spolu s oceněním dle rozpočtu uvedeným v Příloze č. 1 této smlouvy. V případě, že zadavatel nezašle zhotoviteli podklady pro výpočet odměny ve lhůtě 14 dnů ode dne ukončení kalendářního čtvrtletí, je zhotovitel oprávněn vystavit fakturu za všechny návštěvy, vyšetření a další služby provedené v rámci klinického hodnocení v příslušném kalendářním čtvrtletí. V případě, že zhotovitel zjistí, že jsou v podkladech pro výpočet odměny jakékoli nedostatky, tyto oznámí bez zbytečného odkladu zadavateli, který je povinen je bezodkladně odstranit. Má-li zadavatel zato, že v podkladech žádné nedostatky nejsou, je

competent to discuss and decide any disputes that will not be settled amicably as agreed above in part 2 of this Article shall be the court in the Czech Republic having the local jurisdiction for the registered office of the Institution.

XIII. Financial Settlement

- 1) The Parties agreed that payee of the payments for Clinical Trial conduct is the Institution. The Investigator's remuneration for Clinical Trial conduct will be paid by the Institution to the Investigator in accordance with its internal regulations. The Sponsor undertakes, through BMS CR, to pay to the Institution for Clinical Trial conduct, i.e., for visits, examinations and other services provided based on this Agreement, the remuneration according to Exhibit 1 of this Agreement. The Parties acknowledge that the expected total financial commitment shall be 1 850 000 CZK not including VAT. The remuneration for Clinical Trial conduct will be paid quarterly, every time for visits, examinations and other services provided in respective calendar quarter. Upon end of a calendar quarter, the Sponsor is obligated to send the Institution materials for the remuneration calculation. Based on these materials, the Institution issues an invoice. The remuneration calculation materials must include itemized listing of all visits, examinations and other services performed within the respective quarter. The calculation must be performed separately for each Clinical Trial Subject which has to be indicated by a number. For each Clinical Trial Subject there must be stated which visits or examinations and also pricing of these visits and examinations according to Exhibit 1 of this Agreement. In case any other services were provided, they must also be listed in itemized calculation with pricing according to the budget stated in Exhibit 1 of this Agreement. In case the Sponsor does not send the remuneration calculation materials to the Institution in term of 14 days from the date of calendar quarter end, the Institution is entitled to issue an invoice for all visits, examinations and other services performed within the Clinical Trial in respective calendar quarter. In case the Institution finds out that there is any deficiency in the remuneration calculation materials, the Institution shall notify the Sponsor

povinen toto sdělit zhotoviteli. Smluvní strany jsou následně povinny si navzájem poskytnout součinnost nezbytnou k odstranění případných rozporů. Neposkytnutí součinnosti se považuje za podstatné porušení této smlouvy.

Neodstraní-li zadavatel nedostatky v podkladech pro výpočet odměny ani ve lhůtě 5 dnů ode dne oznámení dle předchozího odstavce, nebo v téže lhůtě nesdělí zhotoviteli, že v podkladech žádné nedostatky nespátřuje, je zhotovitel oprávněn vystavit fakturu za všechny návštěvy, vyšetření a další služby provedené dle zhotovitele v příslušném kalendářním čtvrtletí.

Závěrečná platba bude uhrazena poté, co zadavatel obdrží všechny řádně vyplněné a zkoušejícím schválené záznamy subjektů hodnocení a nepoužitý hodnocený léčivý přípravek a zkoušející řádně vyplní a předloží všechny formuláře a inventarizační dokumenty požadované zadavatelem, které dokládají doručení, vydání, použití a navrácení hodnoceného léčivého přípravku, zodpoví dotazy ke studijním datům a dokončí provedení klinického hodnocení v souladu s touto smlouvou a protokolem klinického hodnocení.

Odměna je splatná vždy ve lhůtě 30 dnů ode dne vystavení faktury.

Smluvní strany se dohodly, že ke všem cenám uvedeným v této smlouvě bude připočítána DPH ve výši dle právních předpisů účinných ke dni uskutečnění zdanitelného plnění, která bude s těmito rovněž uhrazena.

Odměna uhrazená na základě této smlouvy zahrnuje odměnu zhotoviteli za splnění veškerých úkolů popsanych v této smlouvě a jejích přílohách, zejména pak za případný nákup či pronájem produktů či zařízení použitých v rámci plnění takového úkolu, jakož i úhradu nákladů za provedení laboratorních a jiných vyšetření požadovaných protokolem klinického hodnocení, úhradu nákladů souvisejících s poskytnutím kopií dokumentů dle čl. IV odst. 7 písm. f), úhradu nákladů lékárny, včetně nákladů na zajištění likvidace prázdných nebo poloprázdných obalů hodnocených léčivých přípravků a na nakládání s vratnými obaly, které slouží k přepravě léčivých přípravků do místa hodnocení a úhradu administrativních nákladů spojených s prováděním klinického hodnocení, a to včetně nákladů na archivaci dokumentace vztahující se k tomuto klinickému hodnocení.

Dohodnutá cena dále zahrnuje odměnu náležející zkoušejícímu a členům studijního týmu a dalším zaměstnancům zhotovitele podílejícím se na

without undue delay who is obligated to remove it immediately. If the Sponsor believes that there is no deficiency in the materials, the Sponsor undertakes to inform the Institution. The Parties are subsequently obligated to provide mutual assistance necessary to remove possible discrepancies. Not providing the assistance is considered a substantial breach of this Agreement. If the Sponsor does not remove the deficiency in remuneration calculation materials in term of 5 days from the date of notification pursuant to the previous part or does not inform the Institution in the same period that the Sponsor does not consider any deficiency in the materials, the Institution is entitled to issue an invoice for all visits, examinations and other services performed in the Institution's opinion in respective calendar quarter.

The final payment will be made after the Sponsor has received all dully completed and approved by the Investigator Case Report Forms and any unused Investigational Medicinal Product, provided that the Investigator duly completes and submits all forms and stocktaking documents as required by the Sponsor, which evidence the delivery, issuance, use and return of the Investigational Medicinal Product, answers study data queries and concludes the conduct of the Clinical Trial in accordance with this Agreement and the Clinical Trial Protocol.

The payment is- due within 30 days from the date of the invoice.

The Parties agreed that to all prices stated in this Agreement a VAT will be added, in rate according to legal regulations effective as of the date of taxable event realization, which will be paid together with those prices.

The remuneration paid based on this Agreement includes remuneration for the Institution for performance of all tasks as described in this Agreement and its Exhibits, including without limitation, for any purchase or lease of products or facilities used in performing such task, as well as compensation for costs of conducting any laboratory and other examinations as required by the Clinical Trial Protocol, compensation for costs related to the provision of the copies of documents as per Article IV (7) (f), reimbursement of the costs of the pharmacy, including costs of liquidating empty or half-empty containers with Investigational Medicinal Products and of handling recyclable containers serving for the transport of medicinal products to the Clinical Trial Site, as well as reimbursement of any administrative costs connected with the conduct of the Clinical Trial,

provádění klinického hodnocení.

Veškerá ujednání, platby, odměny, bonusy a další finanční podmínky účasti osob, které se podílejí na provádění klinického hodnocení podle této smlouvy a jejichž odměna je součástí ceny dle přílohy č. 1, jsou výhradně záležitostí zhotovitele a těchto osob. Zhotovitel je odpovědný za to, že všem těmto osobám za jejich činnost poskytne plnění přiměřené jejich účasti na klinickém hodnocení.

- 2) Zhotovitel bude fakturovat a zasílat vystavené faktury společnosti BMS ČR.

Platba podle odst. 1 bude provedena bankovním převodem na účet zhotovitele. Zhotovitel se tímto zavazuje po uzavření této smlouvy bez zbytečných odkladů písemně poskytnout BMS ČR, v požadované formě, veškeré potřebné bankovní údaje vztahující se k tomuto účtu a v průběhu provádění klinického hodnocení jejich případnou změnu.

- 3) Zkoušející prohlašuje, že plně akceptuje finanční podmínky tohoto klinického hodnocení dle této smlouvy a zavazuje se nepřijmout žádná jiná finanční nebo jiná plnění v souvislosti s činnostmi vykonávanými v rámci předmětného klinického hodnocení.

Zhotovitel prohlašuje, že plně akceptuje finanční podmínky tohoto klinického hodnocení dle této smlouvy a zavazuje se nepřijmout žádná jiná finanční nebo jiná plnění v souvislosti s činnostmi vykonávanými v rámci předmětného klinického hodnocení než ta, která jsou uvedena v příloze č. 1.

- 4) Smluvní strany tímto dále prohlašují, že veškeré platby (prostředky) poskytnuté k řádnému výkonu klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy jsou na úrovni obvyklé tržní hodnoty za poskytnuté plnění a že tyto platby nejsou nijak vázány na výsledky klinického hodnocení.

XIV.

Ukončení klinického hodnocení

Klinické hodnocení bude v místě hodnocení ukončeno v souladu s protokolem ověřením údajů v předaných CRF a odpovědí zkoušejícího k dotazům, které

including costs of archiving documents relating to this Clinical Trial.

The agreed price further includes remuneration for the Investigator and members of the Study Team and other employees of the Institution participating in the conduct of the Clinical Trial.

All arrangements, payments, remuneration, bonuses and other financial terms of the participation of the persons involved in the conduct of the Clinical Trial pursuant to this Agreement, whose remuneration is part of the price as per Exhibit 1, are the sole responsibility of the Institution and these persons. The Institution is responsible for providing all these persons, for their activities, with performance adequate to their involvement in the Clinical Trial.

- 2) The Institution shall invoice and send the issued invoices to BMS CR.

The payment as per part 1 will be made via bank transfer to the account of the Institution. The Institution hereby undertakes to provide BMS CR in writing and in the required form, without any undue delay after the conclusion of this Agreement, with all requisite bank contact details relating to this account as well as notify to it any change during the course of the Clinical Trial.

- 3) The Investigator represents that he/she fully accepts the financial terms of this Clinical Trial pursuant to this Agreement and undertakes not to accept any other financial or other performance in connection with the activities carried out as part of the respective Clinical Trial.

The Institution represents that it fully accepts the financial terms of this Clinical Trial pursuant to this Agreement and undertakes not to accept any financial or other performance in connection with the activities carried out as part of the respective Clinical Trial other than as specified in Exhibit 1.

- 4) The Parties further represent that all payments (resources) provided for due conduct of the Clinical Trial pursuant to this Agreement are at the level of the usual market value for the provided performance and that these payments are in no way dependent on the results of the Clinical Trial.

XIV.

Conclusion of Clinical Trial

The Clinical Trial will be concluded at the Clinical Trial Site in accordance with the Protocol by verification of the data conveyed in CRFs and the response by the

vyplnou z kontroly údajů v CRF provedené zadavatelem před statistickým zpracováním. O ukončení klinického hodnocení v místě hodnocení bude sepsán záznam.

XV. Doba platnosti smlouvy

Tato smlouva se uzavírá na dobu trvání klinického hodnocení, tj. ode dne uzavření této smlouvy do ukončení klinického hodnocení dle čl. XIV této smlouvy. Tato smlouva nabývá platnosti dnem podpisu poslední smluvní stranou a účinnosti splněním následující odkládací podmínky: vydání písemného souhlasu příslušné etické komise, případně etických komisí, s předmětným klinickým hodnocením a zároveň vydání povolení SÚKL k zahájení klinického hodnocení nebo nezamítnutí, v zákonné lhůtě, klinického hodnocení, které podle zákona o léčivech podléhá ohlášení SÚKL.

- 1) Jakákoli smluvní strana je oprávněna tuto smlouvu ukončit výpovědí s výpovědní lhůtou v délce 30 dní, která počíná běžet prvním dnem měsíce následujícího po doručení výpovědi druhé smluvní straně, a to v následujících případech:
 - a) pokud smluvní strana poruší jakoukoli povinnost stanovenou v této smlouvě a takové porušení neodstraní ani v dodatečné 30denní lhůtě, která počíná běžet dnem doručení písemné výzvy k nápravě smluvní straně porušující povinnost;
 - b) pokud vůči majetku jakékoli smluvní strany probíhá insolvenční řízení, v němž bylo vydáno rozhodnutí o úpadku nebo insolvenční návrh byl zamítnut proto, že majetek nepostačuje k úhradě nákladů insolvenčního řízení, nebo byl konkurs zrušen proto, že majetek byl zcela nepostačující;
 - c) pokud smluvní strana pozbude oprávnění, povolení apod. vyžadované právními předpisy pro působení v dané oblasti.
- 2) Zadavatel je oprávněn tuto smlouvu ukončit výpovědí s výpovědní lhůtou v délce 30 dní, která počíná běžet prvním dnem měsíce následujícího po doručení výpovědi druhé smluvní straně, a to v následujících případech:
 - a) bude-li riziko pro subjekt účastnící se klinického hodnocení neúměrně zvýšeno;
 - b) pokud bude potřebné oprávnění, povolení nebo

Investigator to queries that arise from a check of the data in CRFs as conducted by the Sponsor before statistical processing. A record will be made about the conclusion of the Clinical Trial at the Clinical Trial Site.

XV. Term of Agreement

This Agreement is made for the term of duration of the Clinical Trial, i.e. from the conclusion date of this Agreement until conclusion of the Clinical Trial pursuant to Article XIV hereof. This Agreement becomes valid on the date of its execution by the last party and effective upon meeting of the following condition precedent: issuance of a written consent by the competent Ethics Committee, or Ethics Committees, to the respective Clinical Trial and, at the same time, issuance of an authorisation by the Institute for commencement of the Clinical Trial or no rejection, within the statutory deadline, of the Clinical Trial that is subject to the notification to the Institute pursuant to the Act on Pharmaceuticals.

- 1) Any of the Parties is entitled to terminate the Agreement with a notice and notice period of 30 days that starts on the first day of the month following the delivery of the notice to the other Party in the following circumstances:
 - a) If the Party commits a breach of any of their obligations as stated in the Agreement and this breach is not removed in the additional period of 30 days that starts on the day of delivery of the written appeal to remedy the situation to the Party that commits the breach;
 - b) If there is an insolvency proceeding taking place with any of the Parties, in which a bankruptcy order was issued or an insolvency proposal was rejected because their assets do not suffice for settlement of expenses of the insolvency proceeding or in case the proceeding was cancelled because the assets was completely insufficient;
 - c) If a Party becomes unauthorized, without permission and so on that is required by legal regulations for working in the given area.
- 2) The Sponsor is entitled to terminate the Agreement with a notice and notice period of 30 days that starts on the first day of the month following the delivery of the notice to the other Party in the following circumstances:
 - a) If the risk for a Subject participating in the Clinical Trial becomes inadequately high;
 - b) If the requisite authorization, permission or

- souhlasné stanovisko zrušeno, jeho platnost pozastavena nebo uplyne-li doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení;
- c) z důvodů předpokládaných protokolem klinického hodnocení;
 - d) z důvodů bezpečnosti subjektů hodnocení na základě rozhodnutí zadavatele;
 - e) v případě, že provádění klinického hodnocení bude ukončeno nebo pozastaveno regulačními úřady.
- 3) Tato smlouva může být také předčasně ukončena vzájemnou písemnou dohodou smluvních stran.
- 4) V případě ukončení této smlouvy jsou smluvní strany povinny postupovat tak, aby nebyla způsobena jakákoliv újma subjektům hodnocení a aby nebylo poškozeno dobré jméno dalších smluvních stran.
- consenting statement is cancelled, its validity is suspended or if the term for which it has been issued elapses without relevant extension;
- c) For reasons anticipated by Clinical Trial Protocol;
 - d) For reasons of Clinical Trial Subjects safety based on Sponsor's decision;
 - e) In case the Clinical Trial conduct is terminated or suspended by regulatory authorities.
- 3) This Agreement may be also prematurely terminated by written mutual agreement of the Parties.
- 4) In case of termination of the Agreement the Parties are obliged to proceed in such a way that no harm is caused to the Clinical Trial Subjects and that the Parties are not discredited in any way.

XVI. Závěrečná ustanovení

- 1) V ostatním se práva a povinnosti smluvních stran řídí zákonem č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, v platném znění a příslušnými ustanoveními zákona o léčivech a vyhlášky o správné klinické praxi.
- 2) Smluvní strany berou na vědomí, že tato smlouva a, pokud bude přicházet v úvahu, její dodatky, musí být zveřejněny v registru smluv (dále jen „**registr**“) v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Smluvní strany se dále zavazují nezveřejnit v registru informace, které jsou v souladu s § 504 zák. č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, v platném znění, považovány za obchodní tajemství smluvních stran. Zadavatel považuje především následující za své obchodní tajemství: jakékoli informace týkající se designu klinického hodnocení, protokol klinického hodnocení, Soubor informací pro zkoušejícího, dokumentaci hodnoceného léčivého přípravku, pojištění klinického hodnocení (smlouvu a certifikát), přehled plateb, plánovaný počet léčených pacientů a části smlouvy týkající se duševního vlastnictví a kompenzací subjektům klinického hodnocení. Smluvní strany souhlasí s tím, že elektronická verze této smlouvy určená pro zveřejnění v registru bude odsouhlasena všemi smluvními stranami před podpisem této smlouvy a že smlouva bude zveřejněna zhotovitelem, a to do 3 pracovních dnů

XVI. Final Provisions

- 1) For other issues, the rights and obligations of the Parties are governed by the Act No. /89/2012 Coll., Civil Code, as amended, and applicable provisions of the Act on Pharmaceuticals and the Regulation on Good Clinical Practice.
- 2) The Parties acknowledge that this Agreement, and its amendments if applicable, shall be published at the Registry of Agreements ("Registry") pursuant to Act No. 340/2015 Coll., on Registry of Agreements. The Parties further undertake not to publish at the Registry any information which can be considered as a trade secret of Parties within the meaning of Sec. 504 of Act No. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended. The Sponsor considers mainly the following to be their trade secret: any information concerning the study design, the study Protocol, the Investigator Brochure, the Investigational Medicinal Product Dossier, the Clinical Trial insurance (contract and certificate), budget details, the planned number of treated patients, and intellectual property and the terms of compensation to the study subjects. The Parties have agreed that the electronic version of the Agreement determined for the publishing at the Registry shall be agreed by all Parties before the Agreement signature and the Agreement shall be published by the Institution within 3 business days of the Agreement signature by the last Party. The

od podpisu smlouvy poslední smluvní stranou. Výše uvedené informace označené jako obchodní tajemství budou před zveřejněním skryty.

above terms identified as trade secret will be hidden before any publication.

- | | |
|---|--|
| <p>3) Tato smlouva je vyhotovena v českém a anglickém jazyce a v případě jakéhokoli sporu je právně závazné a pro výklad rozhodné české znění této smlouvy.</p> <p>4) Pokud se některé ustanovení této smlouvy stane neplatným nebo neúčinným, nebude tím dotčena platnost a účinnost zbylých ustanovení této smlouvy. Neplatná či neúčinná ustanovení budou v takovém případě smluvními stranami nahrazena takovými platnými a účinnými ustanoveními, která budou sledovat stejný účel a budou mít stejný ekonomický dopad. V případě novelizací či změn právních předpisů a pravidel upravujících klinické hodnocení humánních léčivých přípravků se smluvní strany zavazují při klinickém hodnocení postupovat dle novelizovaných či změněných znění takových předpisů a pravidel počínaje dnem jejich účinnosti.</p> <p>5) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, každá smluvní strana obdrží jedno vyhotovení.</p> <p>6) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě s výjimkou uvedenou v čl. IV. odst. 1 písm. c) této smlouvy.</p> <p>7) Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.</p> | <p>3) This Agreement is made in Czech and English languages and, in the event of any dispute, the Czech language version of this Agreement shall be legally binding and definite for interpretation.</p> <p>4) Should any provision of this Agreement become invalid or ineffective, this shall not affect the validity or effectiveness of the remaining provisions of this Agreement. In such cases, the Parties shall replace such invalid or ineffective provisions by valid and effective provisions that pursue the same purpose and have the same economic effects. In the event of any amendments or changes to legal regulations and rules governing clinical trials of medicinal products for human use, the Parties undertake to proceed in the Clinical Trial according to the amended or changed versions of such regulations and rules from the date of their effectiveness.</p> <p>5) This Agreement is made in three counterparts, with each Party receiving one counterpart.</p> <p>6) Changes and amendments to this Agreement are only possible based upon agreement to a written amendment to this Agreement, except for as stated in Article IV (1) (c) of this Agreement.</p> <p>7) In witness of their consent with the wording of this Agreement, the Parties attach their signatures.</p> |
|---|--|

V Brně dne / Brno, date	Zkoušející / Investigator:
<u>7. 11. 2016</u>	<u>MUDr. Peter Grell, PhD.</u>
V Brně dne / Brno, date	Za zhotovitele / On behalf of Institution:
<u>7. 11. 2016</u>	<u>prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.</u> ředitel / Director Masarykův onkologický ústav
V Praze dne / Prague, date	Za zadavatele / On behalf of Sponsor:
<u>3. 10. 2016</u>	<u>XXX</u> XXX Bristol-Myers Squibb International Corporation

Seznam příloh:

Příloha č. 1: Přehled plateb

List of Exhibits:

Exhibit 1: Payment Schedule