

**CLINICAL INVESTIGATOR AGREEMENT -
TRIPARTITE**

This Agreement ("Agreement") becomes valid on the day of signature by all contractual parties and is entered into by and between:

Shire Human Genetic Therapies, Inc.,
having a place of business at 300 Shire Way,
Lexington, Massachusetts 02421, USA
("Sponsor")
represented by Shire Pharmaceuticals Limited,
Hampshire International Business Park –
Chineham, Basingstoke RG24 8EP United
Kingdom
(the "Sponsor's European Union (EU) Legal
Representative"),

and

University Hospital Brno,
with a place of business at Jihlavská 20,
62500 Brno, Czech Republic
represented by: MUDr. Roman Kraus, director
Business Registration No: 65269705
Tax ID: CZ65269705
(hereinafter called the "Institution")

and

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Head of the clinic of pediatric neurology of the
University Hospital Brno
(hereinafter called the "Investigator").

The Institution and the Investigator are
hereinafter called "Institution/Investigator" when
it is intended that they be referred to jointly.

1 BACKGROUND

1.1 Sponsor desires to have a clinical study undertaken in respect of a Phase I/II human clinical extension trial of Sponsor's proprietary compound known as HGT-1110 (hereinafter called the "Investigational Product"), in accordance with the Protocol, as defined in Paragraph 2.10 hereto (the "Study").

1.2 The Institution and its staff, including without limitation the Investigator, are experienced in the evaluation and treatment of patients with

**SMLOUVA O ZABEZPEČENÍ A PROVEDENÍ
KLINICKÉHO HODNOCENÍ –
TROJSTRANNÁ**

Tato smlouva (dále jen „Smlouva“) vstupuje v platnost dnem jejího podpisu všemi smluvními stranami a uzavírají ji mezi sebou:

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
se sídlem 300 Shire Way, Lexington,
Massachusetts 02421, USA
(dále jen „Zadavatel“),
zastupovaný společností
Shire Pharmaceuticals Limited,
Hampshire International Business Park –
Chineham, Basingstoke RG24 8EP, Spojené
království Velké Británie a Severního Irska
(dále jen „Právní zástupce zadavatele pro
Evropskou unii (EU)“),

a

Fakultní nemocnice Brno,
se sídlem Jihlavská 20,
62500 Brno, Česká republika,
jednatel: MUDr. Roman Kraus, ředitel
IČ: 65269705
DIČ: CZ65269705
(dále jen „Zdravotnické zařízení“)

a

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Přednostka Kliniky dětské neurologie Fakultní
nemocnice Brno
(dále jen „Zkoušející“).

Zdravotnické zařízení a Zkoušející dále
označováni jen „Zdravotnické zařízení /
Zkoušející“, a to v případech, kdy jsou tyto
subjekty míněny ve Smlouvě společně.

PŘEDMĚT A ÚČEL SMLOUVY

Zadavatel si přeje nechat provést rozšířenou klinickou studii k fázi I/II klinického hodnocení humánního léčivého přípravku, týkajícího se Zadavatelovy patentované sloučeniny známé pod názvem HGT-1110 (dále jen „hodnocené léčivo“) v souladu s protokolem, jak je stanoveno v odstavci 2.10 této Smlouvy (dále jen „Studie“).

Zdravotnické zařízení a jeho zaměstnanci, včetně, nikoliv však výlučně, Zkoušejícího, mají zkušenosti s hodnocením a léčbou pacientů s

Metachromatic Leukodystrophy and have expertise in, and facilities suitable for, conducting human clinical trials of pharmaceutical products in accordance with Applicable Regulations/Law, as defined in Paragraph 2.1 hereto.

- 1.3 Sponsor wishes to engage the Investigator to conduct a clinical study to evaluate the Investigational Product, and the Institution/Investigator wishes to conduct such a clinical study.
- 1.4 The Institution has agreed to the participation of the Investigator in carrying out said clinical study on its behalf.
- 1.5 ICON Clinical Research Limited, a corporation having a place of business at South County Business Park, Leopardstown, Dublin ("CRO"), is acting on behalf of Sponsor as administrator and data manager for the Study and has entered into an agreement with Sponsor concerning the administration of the Study (the "Sponsor-CRO Agreement").
- 1.6 The Institution/Investigator hereby acknowledge that the Investigator's EU legal counsellor, Sponsor and CRO and their responsible subsidiaries commit themselves to adhere to the regulations of U.S. Food and Drug Administration ("FDA"), valid regulations of U.S. Federal Food, Drug and Cosmetic Administration ("FDCA") and any similar or substitute legislative, all valid rules, policies and regulations as issued by the FDA, including Codex of Federal Regulations, Chapter 21 ("C.F.R."); and all valid laws and ruling on safe use and control of the regulated medicines, inclusive of the regulations on drug abuse and drug misuse (safe keeping) (amendment) from 2007 and Act on Health from 2006.

metachromatickou leukodystrofií a mají odborné zkušenosti a vybavení potřebné k provádění klinického hodnocení farmaceutických přípravků pro lidské užití v souladu s platnými předpisy/zákonem, jak je stanoveno v odstavci 2.1 této Smlouvy.

Zadavatel si přeje smluvně zavázat Zkoušejícího k provedení klinického hodnocení za účelem zhodnocení hodnoceného léčiva a Zdravotnické zařízení/Zkoušející si přeje toto klinické hodnocení provést.

Zdravotnické zařízení souhlasí s účastí Zkoušejícího na provádění výše uvedeného klinického hodnocení jménem Zdravotnického zařízení.

ICON Clinical Research Limited („Smluvní výzkumná organizace“, „CRO“ [Contract Research Organization]) je společnost se sídlem na adrese South County Business Park, Leopardstown, Dublin, která jedná v zastoupení Zadavatele jako administrátor a správce dat pro Studii a uzavřela se Zadavatelem smlouvu ohledně správy Studie („Smlouva mezi Zadavatelem a CRO“).

Zdravotnické zařízení/Zkoušející tímto berou na vědomí, že Zadavatelův právní zástupce pro EU, Zadavatel a CRO a jejich odpovědné pobočky se zavazují dodržovat nařízení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration) a platné požadavky federálního zdravotního úřadu, včetně všech, léčivých a kosmetických (dále jen „FDCA“) a jakékoli podobné nebo nahrazující legislativy, všechna platná pravidla, zásady a nařízení vydaná Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (dále jen „FDA“), včetně Kodexu federálních nařízení, kapitoly 21 (dále jen „21 C.F.R.“); avšak všechny platné zákony a předpisy o bezpečném použití a kontrole regulovaných léčiv, včetně předpisů o zneužití léčiv a zneužití léčiv (bezpečná úschova) (dodatek) z r. 2007 a zákona o zdraví z r. 2006.

IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS:

2 DEFINITIONS

As used in this Agreement, the following terms shall have the meanings set out below:

- 2.1 **“Applicable Regulations/Law”**
Means any and all relevant laws, rules, regulations, policies, guidelines, and governmental requirements of the Czech Republic, as may be applicable to the Parties,

TÍMTO BYLO DOHODNUŤO NÁSLEDUJÍCÍ:

DEFINICE

Pojmy použité v této Smlouvě budou mít následující význam:

- Polem „platné předpisy/zákonem“**
znamená jakékoli příslušné zákony, pravidla, předpisy, zásady, nařízení a vládní požadavky České republiky, které se mohou týkat zúčastněných stran, pracovníků Studie a/nebo

Study Personnel, and/or the Study, including, without limitation:

- 2.1.1 Act No. 101/2000 Coll. On the Protection of Personal Data and on Amendment to Some Acts, Act No. 378/2007 Coll. On Pharmaceuticals, as amended, Decree No. 226/2008 Coll. On Good Clinical Practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products, as amended; Act No. 89/2012 Coll. Civil Code, as amended (Civil Code),
- 2.1.2 all applicable laws, directives, and regulations of the European Union ("EU"), including without limitation the Clinical Trials Directive 2001/20/EC and any transforming legislation in the relevant countries of the EU;
- 2.1.3 all applicable rules, policies or guidance issued by the European Medicines Agency ("EMA");
- 2.1.4 all applicable International Conference on Harmonisation ("ICH") Guidelines for Good Clinical Practices as adopted or issued by any governmental or other regulatory authority obligatory for the Czech Republic and the European Medicines Agency ("EMA") (collectively, "GCP" or "GCP Guidelines");
- 2.1.5 all applicable laws and regulations of the Czech Republic regarding the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, including the provisions of Council Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 (collectively, the "Privacy Regulations");
- 2.2 **"Case Report Form (CRF)"**
Means a report in a format prepared by the Sponsor and/or ICON in accordance with the Applicable Regulations/Law and completed by the Investigator documenting the administration of the Investigational Product to participants, as well as all tests and observations related to the Study (as hereinafter defined).
- 2.3 **"Investigator Brochure"**
Means a brochure provided by the Sponsor that contains a set of clinical and non-clinical data on the Investigational Product(s) which is important for clinical trials performed on the Qualified Study Subjects (as defined below) and that contains summary information of all

Studie, mimo jiné včetně:

zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „občanský zákoník“),

všech platných zákonů, směrnic a předpisů Evropské unie (dále jen „EU“), mimo jiné včetně Směrnice 2001/20/ES o klinickém hodnocení a jakékoli doplňující legislativy v příslušných státech EU;

všech platných předpisů, zásad nebo nařízení vydaných Evropskou lékovou agenturou (dále jen „EMA“);

všech platných nařízení Mezinárodní konference pro harmonizaci (dále jen „ICH“) o správných klinických postupech, přijatých nebo vydaných jakýmkoli vládními nebo jinými kontrolními úřady, které jsou závazné pro Českou Republiku, a Evropské lékové agentury (dále jen „EMA [European Medicines Agency]“) (souborně „GCP“ (Good Clinical Practice, Správná klinická praxe) nebo „nařízení GCP“);

všech platných zákonů a předpisů České Republiky o ochraně jednotlivců s ohledem na zpracování osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů, včetně ustanovení Směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 (souborně „nařízení o ochraně soukromí“);

„Záznam subjektu hodnocení“

Znamená záznam ve formátu připraveném Zadavatelem a/nebo společností ICON v souladu s platnými předpisy/zákonem, zpracovaný Zkoušejícím, který dokumentuje podávání Hodnoceného léčiva účastníkům, a rovněž všechny testy a pozorování související se Studii (jak je definováno níže).

„Soubor informací pro Zkoušejícího“

Znamená soubor informací poskytovaný Zadavatelem, který obsahuje souhrnné klinické a neklinické údaje o hodnoceném léčivu(ech), které se vztahují ke klinickému hodnocení na Způsobilých subjektech hodnocení (jak je definováno níže) a obsahující informace o

studies carried out during the development of the Investigational Product.

- 2.4 **"Study Personnel"**
Means any Representatives (as defined below) of Institution/Investigator performing any Study-related services under this Agreement.
- 2.5 **"Informed Consent Form"**
Means the form prepared by CRO/the Sponsor in conformance with the Applicable Regulations/Law, particularly by Decree No. 226/2008 Coll. on the Good Clinical Practice and Detailed Conditions for Clinical Studies of Pharmaceuticals, as amended, in consultation with the Sponsor, CRO, and the IEC/ SÚKL (as hereinafter defined), approved by the IEC/ SÚKL and signed and dated by all participants or their legal representative(s) before they begin to participate in the Study.
- 2.6 **"Investigational Product"**
Means the Investigational Product(s) named in Paragraph 1.1 above, which is/are the subject matter of the Protocol.
- 2.7 **"IEC (Independent Ethics Committee)"**
Means the board, committee or other group formally instituted to review and approve the initiation of, and conduct reviews of, biomedical research involving human subjects.
- 2.8 **"SÚKL"**
Means the State Institute for Control of Drugs.
- 2.9 **"Party/Parties"**
Means the Sponsor, Institution and Investigator, which may be referred to individually as a "Party", and collectively as the "Parties".
- 2.10 **"Protocol"**
Means the details of the Study (including particularly aim, organization, methods, statistical balances and organization of clinical research) contained in HGT-MLD-071, entitled "An Open-Label Extension of Study HGT-MLD-070 Evaluating Long Term Safety and Efficacy of Intrathecal Administration of HGT-1110 in Patients with Metachromatic Leukodystrophy", dated the 6th day of February 2015 together with any and all amendments (as agreed by the Parties) made thereto, is incorporated herein by reference as part of this Agreement
- 2.11 **"Qualified Study Subject"**
Means any potential participant who upon entrance into the treatment phases of the Study, meets all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria set forth in the Protocol and has signed a valid IEC/SÚKL

všech klinických hodnoceních uskutečněných během vývoje Hodnoceného léčiva.

"Pracovníci Studie"

Znamená jakéhokoli zástupce (jak je definován níže) Zkoušejícího, který v rámci této Smlouvy vykonává služby týkající se Studie.

"Formulář Informovaného souhlasu"

Znamená formulář připravený CRO/Zadavatelem v souladu s vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanovuje správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů, a dalšími platnými předpisy/zákonem na základě konzultace se Zadavatelem, CRO a NEK/SÚKL (které jsou definovány níže), který byl schválen NEK/SÚKL a byl podepsán všemi subjekty nebo jejich právním zástupcem(cí) před zahájením jejich účasti ve Studii.

"Hodnocené léčivo"

Znamená hodnocené/a léčivo/a, uvedené/a v odstavci 1.1 shora, které/a je/ jsou předmětem Protokolu (jak je definováno níže).

"NEK (Nezávislá etická komise)"

Znamená výbor, komise nebo jiná skupina formálně vytvořená za účelem kontroly, schválení zahájení a provádění kontroly biomedicínských výzkumů zahrnujících lidské subjekty.

"SÚKL"

Státní ústav pro kontrolu léčiv

"Strana/Strany"

Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Zkoušející mohou být individuálně nazýváni „strana“ a souhrnně jako „strany“.

"Protokol"

Znamená podrobnosti Studie (včetně cíle(ů), plánů, metodologie, statistické rozvahy a uspořádání studie) obsažené ve studii HGT-MLD-071, nazvané Nezaslepené prodloužení studie HGT-MLD-070 hodnotící dlouhodobou bezpečnost a účinnost intratekálně podávaného přípravku HGT-1110 u pacientů s metachromatickou leukodystrofií, ze dne 6. února 2015, společně s jakýmkoli dodatky (odsouhlasenými stranami) zapracovanými do této Smlouvy jako její součást.

"Způsobilý studijní subjekt"

Znamená jakýkoliv možný subjekt, který při vstupu do léčebných fází Studie splňuje všechna zařazující kritéria a nespĺňuje žádné z vylučovacích kritérií, která jsou stanovena v Protokolu a podepsal platný Formulář

approved Informed Consent Form and has entered into the treatment phases of the Study.

2.12 "Regulatory Authority"

Means any governmental agency, administrative agency, or professional body having authority under Applicable Regulations/Law with regard to the conduct of clinical trials and all ancillary matters related thereto, and/or the national or multinational authority responsible for granting regulatory approval in a particular country or multinational group of countries, including without limitation the EMA, SUKL, Czech Office for Personal Data Protection and the FDA.

2.13 "Representatives"

Means the directors, officers, employees, contract employees, subcontractors, agents, attorneys, advisors and other personnel of the Parties and their Affiliates.

2.14 "Serious Adverse Event"

2.14.1 Unless defined otherwise in the Protocol, means any untoward medical occurrence that at any dose according to the §3 clauses 3 – 6 Act No. 378/2007 Coll., on Drugs, as amended:

- i) results in death,
- ii) is life-threatening,
- iii) requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation,
- iv) results in persistent or significant disability / incapacity,
- v) is a congenital anomaly / birth defect.
- vi) or, as may otherwise be defined in the Protocol

2.14.2 Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalisation may be considered Serious Adverse Events when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalisation.

2.15 "Site"

Any location or locations where in accordance with this Agreement, the Institution/Investigator carries out the Study.

2.16 "Study"

The clinical study named in Paragraph 1.2

informovaného souhlasu schválený NEK/SÚKL a vstoupil do léčebné fáze Studie.

„Kontrolní úřad“

Znamená jakýkoliv vládní, správní nebo profesní orgán mající dle platných předpisů/zákonů týkajících se provádění klinického hodnocení a všech dalších záležitostí s nimi souvisejících, a/nebo národní nebo nadnárodní orgán odpovědný za udělení souhlasu v příslušné zemi nebo nadnárodní skupině zemí, mimo jiné včetně EMA, SÚKL, českého Úřadu pro ochranu osobních údajů a FDA.

„Zástupci“

Znamená ředitele, úředníky, zaměstnance smluvní zaměstnance, subdodavatele, představitel, právní zástupce, poradce a ostatní pracovníky stran a jejich přidružených osob.

„Závažná nežádoucí příhoda“

Pokud není v protokolu stanoveno jinak, znamená jakýkoliv neočekávaný lékařský nález, který v jakékoliv dávce (podle §3 odstavce 3 – 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů):

- i) vede ke smrti
- ii) je život ohrožující,
- iii) vyžaduje hospitalizaci pacienta a nebo prodloužení stávající hospitalizace,
- iv) vede k trvalé či významné zdravotní nezpůsobilosti / invaliditě,
- v) vyvolává kongenitální anomálii / vrozenou vadu,
- vi) nebo jak ho může protokol jinak definovat.

Závažné zdravotní příhody, které nemusí vést ke smrti, být život ohrožující či vyžadovat hospitalizaci, mohou být považovány za závažnou nežádoucí příhodu v případě, kdy na základě příslušného lékařského posouzení mohou ohrozit subjekt a tak vyžadovat lékařský či chirurgický zákrok za účelem odvrácení následků uvedených v této definici. Mezi příklady těchto lékařských případů patří alergický astmatický záchvat, který vyžaduje intenzivní ošetření na pohotovosti či doma, dále krevní dyskrázie nebo záchvaty, které nemají za následek hospitalizaci pacienta.

„Pracoviště“

Jakékoliv místo či místa, kde Zkoušející provádí Klinické hodnocení v souladu s touto Smlouvou.

„Studie“

Klinická studie jmenovaná v odstavci 1.2 shora,

above, which is the subject matter of the Protocol.

2.17 **"Study Results"** Means all results, processes, know-how, trade secrets, data, improvements, patents and/or other intellectual property relating to the Investigational Product or the Study, conceived, generated or first reduced to practice, as the case may be, arising in performance of the Study during the term of this Agreement.

2.18 **"Affiliates"** Means any legal entity that is directly or indirectly controlled by, or controls or is under common control with, another legal entity, provided that "control" shall mean ownership as to more than 50% of another legal entity or the power to direct decisions of another legal entity, including, without limitation, the power to direct management and policies of another legal entity, whether by reason of ownership, by contract or otherwise.

3 STUDY CONDUCT

3.1 Compliance of Study conduct with the engaged conditions

3.1.1 The Institution/Investigator shall, and shall ensure that all Study Personnel, conduct the Study, in a professional manner consistent with industry standards, in strict accordance with the Protocol, the Applicable Regulations/Law, this Agreement, written instructions of Sponsor or CRO and the terms of the approval for the Study from the IEC and conditions stated in permission of SÚKL or, where permission is not required, conditions determined in the respective announcement. The Parties agree that in the event of a conflict between the terms of the Protocol and the terms of this Agreement, the terms of this Agreement shall govern, except in the case of matters relating directly to clinical procedures, with respect to which the terms of the Protocol shall prevail.

3.2 Study Personnel
Institution/Investigator shall ensure that:

3.2.1 Adequate numbers of qualified Study Personnel are assigned to the Study to meet its obligations under this Agreement;

3.2.2 All Study Personnel perform their Study responsibilities and help fulfill their obligations resulting from this Agreement;

3.2.3 All Study Personnel have the necessary licenses and certifications as may be required

kteřá tvoří předmět Protokolu.

„Výsledky Studie“

Znamená veškeré výsledky, postupy, know-how, obchodní tajemství, údaje, zlepšovací návrhy, patenty a/nebo jiné duševní vlastnictví související s hodnoceným léčivem nebo Studii, započaté, vytvořené či poprvé uplatněné v praxi či jinak vyplývající ze Studie v průběhu trvání této Smlouvy.

„Přidružené subjekty“

Znamenají jakýkoli právní subjekt, který je přímo či nepřímo kontrolován jiným právním subjektem, nebo jej kontroluje či je spolu s ním pod společnou kontrolou dalšího právního subjektu, přičemž „kontrola“ bude znamenat vlastnictví více než 50 % jiného právního subjektu či pravomoc řídit rozhodování jiného právního subjektu, mimo jiné včetně např. pravomoci řídit vedení a určovat zásady jiného právního subjektu, ať již z důvodu vlastnictví, smluvně či jinak.

PROVÁDĚNÍ STUDIE

Soulad provádění Studie se zadanými podmínkami

Zdravotnické zařízení/Zkoušející bude Studii provádět odborně ve shodě s oborovými standardy a v přísném souladu s Protokolem, platnými předpisy/zákony, touto Smlouvou, písemnými pokyny Zadavatele nebo CRO a podmínkami souhlasu s provedením Studie uděleného NEK a podmínkami souhlasu SÚKL, nebo, pokud souhlas není vyžadován, podmínkami příslušného vyjádření. Zároveň zajistí, aby pracovníci Studie prováděli totéž. Strany se dohodly, že v případě rozporu mezi podmínkami Protokolu a podmínkami této Smlouvy budou rozhodující podmínky této Smlouvy, s výjimkou záležitostí týkajících se přímo klinických postupů, pro něž budou rozhodující podmínky Protokolu.

Pracovníci studie.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející zajistí, že:

Pro Studii bude vyhrazen dostatečný počet pracovníků, aby tak splnili své podmínky vyplývající z této Smlouvy;

Všichni pracovníci Studie budou vykonávat své povinnosti v rámci Studie a podílet se na plnění závazků vyplývajících z této Smlouvy;

Všichni pracovníci Studie mají nezbytná oprávnění a osvědčení potřebná k výkonu

to perform their Study responsibilities, and shall, upon request of Sponsor or CRO, provide such documented evidence of any such licenses and certifications;

3.2.4 All Study Personnel receive the necessary information, education, and training in any applicable regulatory requirements, proper performance of the Protocol, GCP Guidelines, and any other applicable guidelines relevant to the Study and performance of the Protocol, and shall, upon request of Sponsor or CRO, provide such documented evidence of any such education and training; and

3.2.5 Any Study Personnel not employed by Institution/Investigator shall comply with the same terms that bind Institution and Investigator hereunder.

3.3 The Protocol shall be considered final following approval by Sponsor and the designated IEC and when SÚKL issues the respective permission, or where applicable, does not refuse the Study.

3.4 Subject to the remainder of this section the Protocol may only subsequently be amended upon approval by Sponsor and IEC. Notwithstanding the foregoing, the Institution/Investigator agrees that the Investigator, in accordance with Applicable Regulations/Law, will only deviate from the Protocol to protect a Qualified Study Subject from an apparent immediate hazard. Any such deviation will not constitute a failure to comply with the Protocol. Investigator shall notify Sponsor, CRO, and IEC immediately upon becoming aware of any Protocol violation, and shall ensure that all such deviations from the Protocol are properly recorded in the Records (as defined below). To the extent possible, the Institution shall and shall ensure the Investigator use best efforts to quickly remedy violations and deviations.

3.5 Serious Adverse Event Reporting

3.5.1 The Institution/Investigator shall fully comply with the adverse event provisions of the Protocol. In the event of any omission of such provisions or in the event of the conflict of such provisions with the Applicable Regulations/Law, then the Applicable Regulations/Law shall apply in relation thereto.

3.5.2 The Investigator shall also notify the IEC and/or SÚKL immediately of any Serious Adverse Events during the Study in accordance with the Applicable Regulations/Law.

povinností v rámci Studie a na požádání Zadavatele nebo CRO předloží doklad jako potvrzení o takovém oprávnění nebo osvědčení;

Všichni pracovníci Studie obdrží veškeré nezbytné informace, vzdělání a školení podle všech příslušných požadavků kontrolních úřadů k řádnému plnění protokolu, pokynů GCP a jakýchkoli dalších pokynů týkajících se Studie a plnění protokolu, a na požádání Zadavatele nebo CRO předloží doklad jako potvrzení o dokončení takového vzdělání nebo školení; a

Každý pracovník Studie, který není zaměstnán Zdravotnickým zařízením/Zkoušejícím, bude dodržovat stejné podmínky, kterými je podle této Smlouvy zavázáno Zdravotnické zařízení a Zkoušející.

Protokol bude považován za finální, jakmile dojde k udělení souhlasu ze strany Zadavatele a příslušné/příslušných NEK a souhlasu SÚKL, nebo pokud není Studie zamítnuta.

Dle zbývajících částí tohoto odstavce může být Protokol měněn pouze na základě předchozího souhlasu Zadavatele a Institucionální hodnotící komise/Etická komise (IHK/EK). Zdravotnické zařízení/Zkoušející nehledě na zde uvedené souhlasí, že Zkoušející se v souladu s platnými předpisy/zákony odchýlí od protokolu jedine v zájmu ochrany způsobitelného studijního subjektu před zjevným bezprostředním rizikem. Jakékoli takové odchýlení nebude představovat porušení protokolu. Zkoušející okamžitě uvědomí CRO, Zadavatele a IHK/EK, jakmile se dozví o porušení protokolu, a zajistí, aby byla veškerá tato porušení protokolu řádně zdokumentována v záznamech (jak je popsáno níže). Zdravotnické zařízení zajistí, aby se Zkoušející do co nejvyšší míry vynasnažil porušení a odchylky rychle napravit.

Hlášení Závažné nežádoucí příhody

Zdravotnické zařízení/Zkoušející budou jednat plně v souladu s ustanoveními Protokolu o nežádoucích příhodách. V případě opomenutí těchto ustanovení, jejich neúplnosti nebo v případě rozporu těchto ustanovení s platnými předpisy/zákony se v této souvislosti uplatní platné předpisy/zákony.

Zkoušející bude rovněž v souladu s platnými předpisy/zákony vždy okamžitě informovat NEK a/nebo SÚKL o každé závažné nežádoucí příhodě, k níž došlo v průběhu Studie.

3.6 Study Site File

3.6.1 Creation of Study Site File

3.6.1.1 Before commencement of the Study, the Institution/Investigator, with the assistance of CRO, shall set up a file, which shall include the documents below (hereinafter called the "Study Site File") a copy of which initial Study Site File shall be promptly sent to CRO:

- i) A list of the names, titles and occupations of each member of the IEC; and
- ii) Written IEC/ SÚKL approval of the Protocol; and
- iii) The IEC/ SÚKL approved Informed Consent Form, which will ensure the Sponsor at its own expense; and
- iv) The current curriculum vitae of the Investigator and all other Site personnel listed performing a Study-related function; and
- v) The financial disclosure documentation as defined in Section 5.6 below.
- vi) Permission of SÚKL or notification on announcement made to SÚKL
- vii) Other documents and information according to valid Regulations/Law, particularly in compliance with Act No.378/2007 Coll., as amended, and its enclosures

3.6.2 Maintenance of the Study Site File

3.6.2.1 During the Study, the Institution/Investigator shall in accordance with the terms of this Agreement and Applicable Regulations/Law, maintain the Study Site File and update the Study Site File by including therein, and promptly providing to CRO, the following:

- i) All amendments to the Protocol and a record of any planned deviation therefrom, including Protocol amendments and reports.
- ii) All correspondence with the IEC/ SÚKL, including periodic reports and approvals, and
- iii) An up-to-date log of all Site visits, and
- iv) General correspondence relating to the Study, and
- v) Investigational Product accountability forms, and
- vi) Such other documents, materials or information as CRO and/or CRO on behalf of

Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti

Vytvoření dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti

Před zahájením Klinického hodnocení Zdravotnické zařízení/Zkoušející ve spolupráci s CRO vytvoří dokumentaci, která bude zahrnovat níže uvedené dokumenty (dále jen „Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti“). Kopie základní Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti bude neprodleně zaslána CRO:

- i) Seznam jmen, titulů a povolání každého člena NEK a
- ii) Písemné schválení Protokolu ze strany NEK a SÚKL a
- iii) Schválený Formulář informovaného souhlasu ze strany NEK a SÚKL a, který zajistí na vlastní náklady Zadavatel
- iv) Aktuální životopis Zkoušejícího a všech dalších zaměstnanců Pracoviště, kteří vykonávají jakoukoli funkci související se Studii a
- v) Dokumentace týkající se finanční a majetkové nezávislosti, která je definována v článku 5.6 níže.
- vi) Schválení SÚKL nebo ohlášení Studie zaslání na SÚKL.
- vii) Další dokumenty a informace v souladu s platnými předpisy/zákony, zvláště zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a jeho příloh.

Vedení Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti

V průběhu Studie bude Zdravotnické zařízení/Zkoušející vést Dokumentaci týkající se Studie prováděné na Pracovišti v souladu s podmínkami této Smlouvy a platnými předpisy/zákony a aktualizovat ji zařazováním následujících dokumentů, které bez prodlení poskytne CRO:

- i) Všechny dodatky k Protokolu a záznam týkající se jakýchkoliv plánovaných odchylek od tohoto Protokolu včetně dodatků Protokolu a hlášení.
- ii) Veškerou korespondenci s NEK/SÚKL, včetně pravidelných hlášení a souhlasů a
- iii) Aktuální knihu všech návštěv v souvislosti se Studii na Pracovišti a
- iv) Všeobecnou korespondenci vztahující se ke Studii a
- v) Doklady o dopočitatelnosti/evidenci Hodnoceného léčiva a
- vi) Další dokumenty, materiály či informace, které bude CRO a/nebo CRO jménem

the Sponsor may from time to time require or provide.

vii) Permission of SÚKL or notification on announcement made to SÚKL

viii) Other documents and information according to Applicable Regulations/Law, particularly in compliance with Act No. 378/2007 Coll., as amended.

- 3.6.2.2 The Investigator/Institution agrees to permit the Sponsor (or its designee) and/or any Regulatory Authority to have on Site access to the Study Site File in accordance with Section 7 of this Agreement.

3.7 Retention/Transfer of Study Site File

- 3.7.1 The Institution/Investigator shall retain the Study Site File in accordance with the records retention requirements contained within Section 8.2 of this Agreement, and with the requirements of Section 4.9 of ICH GCP, and Applicable Regulations/Law. The Investigator and the Institution agree to preserve all documentation about the conduct of the clinical Study and documentation related to the trial subjects until Sponsor or CRO informs the Institution or the Investigator that further preservation is not necessary, but at least for five (5) years from the date the clinical Study is completed. The identification codes of the trial subjects will be preserved by the Institution/Investigator for the period of at least fifteen (15) years. If any source data are kept on computer files only, for the purpose of source data verification, the Investigator agrees to make a printout of all data related to the trial subjects relevant to the clinical Study. These printouts will be dated and signed by the Investigator and duly retained as source documents.

- 3.7.2 Should the Investigator leave his or her practice at the Institution before the periods referred to in 4.9 of ICH GCP have expired, the Institution shall nominate another person in writing to Sponsor to be responsible for maintenance of the Study Site File. Sponsor shall have the right to approve or reject the nominated replacement person.

3.8 Study Subjects

The Investigator/Institution shall ensure that:

- 3.8.1 only Qualified Study Subjects in the Study are enrolled.
- 3.8.2 only the most recent Informed Consent Form approved by the Sponsor, IEC and SÚKL is

Zadavatele průběžně požadovat či poskytovat.

vii) Schválení SÚKL nebo ohlášení Studie zaslané na SÚKL.

viii) Další dokumenty a informace v souladu s příslušnými platnými předpisy/zákony, zvláště zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů.

Zkoušející/Zdravotnické zařízení souhlasí, že umožní společnosti ICON, Zadavatel (nebo osobě jím pověřené) a/nebo jakémukoliv Kontrolnímu úřadu přístup na Pracoviště ke všem informacím souvisejícím s dokumentací pracoviště provádějího Studii v souladu s článkem 7 této smlouvy.

Uchovávání/Převedení Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti

Zdravotnické zařízení/Zkoušející bude Dokumentaci týkající se Studie prováděné na Pracovišti uchovávat v souladu s požadavky uvedenými v článku 8.2 této smlouvy o uchovávání záznamů, článku 4.9 ICH GCP a platnými předpisy/zákony. Zkoušející a Zdravotnické zařízení se zavazují uschovat veškerou dokumentaci o provedení Studie i dokumentaci vztahující se k subjektům hodnocení až do doby, kdy Zadavatel nebo CRO oznámí Zkoušejícímu či Zdravotnickému zařízení, že další uschovávání dokumentace není potřeba, a to po dobu pěti (5) let od data ukončení klinického hodnocení. Identifikační kódy subjektů hodnocení budou Zdravotnické zařízení/Zkoušející uchovávat nejméně po dobu patnácti (15) let. Pro případ, že prvotní údaje budou dostupné pouze v elektronické podobě, zavazuje se Zkoušející pro účely jejich ověření pořídit výtisky těchto dat, která se týkají subjektů hodnocení a jsou významná pro klinické hodnocení. Tyto výtisky budou opatřeny datem a podpisem Zkoušejícího a řádně uchovány.

Jestliže Zkoušející ukončí výkon činnosti ve Zdravotnickém zařízení před uplynutím doby uvedené v článku 4.9 ICH GCP, Zdravotnické zařízení určí písemně pro Zadavatele jinou osobu, která bude odpovědná za vedení Dokumentace týkající se Studie prováděné na Pracovišti. Zadavatel oprávněn navrhanou osobu schválit či zamítnout.

Subjekty hodnocení

Zkoušející/Zdravotnické zařízení zajistí, že:

do Klinického hodnocení zařadí pouze Způsobitelné subjekty hodnocení.

použije pouze nejnovější Formulář informovaného souhlasu schválený

used.

- 3.8.3 prior to Qualified Study Subjects entering the Study, the Investigator shall review all details and requirements of the Protocol and the Informed Consent Form with the Qualified Study Subjects.

4 RESOURCES AND INVESTIGATIONAL PRODUCT

4.1 Resources

- 4.1.1 The Institution/Investigator agrees to provide all facilities and other resources, as are required to duly complete the Investigator's and the Institution's responsibilities under this Agreement and the Protocol. The Institution/Investigator shall arrange for the availability of adequate Study Personnel, including a study coordinator qualified by training and/or experience to manage all administrative functions at the Site (including, but not limited to, meeting with the Sponsor's or CRO's representatives at regular intervals) ("Study Coordinator"). Should a Study Coordinator not be available at the Site, the Investigator shall assume these responsibilities.

4.2 Investigational Product/Materials

- 4.2.1 Sponsor, on a timely basis, shall make commercially reasonable efforts to provide sufficient quantities of Investigational Product (and, as applicable, any placebo or comparator drug, and any other Study materials required (e.g., Case Report Forms) for the Study, as set forth in the Protocol). All Investigational Product shall be used by the Institution, under the supervision of Investigator. Institution/Investigator shall be responsible for ensuring that:
- 4.2.1.1 All Investigational Product will be delivered to the Institution's Pharmacy. The Institution agrees to arrange for the separate storage of the Investigational Product from any other medicinal products at the Pharmacy, and to ensure that the preparation/dividing up, inspection, storage and dispensing of the Investigational Product is carried out in accordance with the Protocol, all applicable laws and regulations, Good Pharmacy Practice, and any and all requirements provided in SUKL's LEK-12 instruction. The Institution agrees to maintain complete, up-to-date records showing receipt, dispensing, and returns of the Investigational Product as

Zadavatelem, NEK a SÚKL.

před zařazením Způsobilych subjektů hodnocení do Studie Zkoušející zkontroluje se Způsobilými subjekty hodnocení všechny podrobnosti a požadavky Protokolu a Formuláře informovaného souhlasu.

ZDROJE A HODNOCENÉ LÉČIVO

Zdroje

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí s poskytnutím veškerého zařízení a dalších zdrojů, které jsou nezbytné k řádnému plnění povinností Zkoušejícího a Zdravotnického zařízení v souladu s touto Smlouvou a Protokolem. Zdravotnické zařízení zařídí odpovídající pracovníky Studie, včetně koordinátora Studie kvalifikovaného na základě dosaženého vzdělání a/nebo zkušeností s řízením všech administrativních funkcí na Pracovišti (včetně, nikoliv však výlučně, pravidelných schůzek s CRO nebo zástupci Zadavatele) (dále jen „Koordinátor Studie“). V případě, že Koordinátor Studie nebude na Pracovišti dostupný, Zdravotnické zařízení zajistí, že tuto odpovědnost převezme Zkoušející.

Hodnocené léčivo/Materiál

Zadavatel včas vynaloží náležitě obchodní úsilí a poskytne nebo zajistí, aby Zadavatel poskytl dostatečné množství hodnoceného léčiva (a v případě potřeby placebo nebo srovnávacího léčiva a jakýkoli další studijní materiál (např. záznamy subjektu hodnocení) požadovaný pro Studii, jak je uvedeno v protokolu). Veškeré hodnocené léčivo bude Zdravotnickým zařízením používáno pod dohledem Zkoušejícího. Zdravotnické zařízení/Zkoušející budou odpovědní za dodržování následujících bodů:

Hodnocené léčivo bude dodáno do nemocniční lékárny Zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení se zavazuje, že zajistí, aby hodnocené léčivo bylo uloženo v lékárně odděleně od ostatních léčiv, a aby příprava / úprava, kontrola, uchovávání a vydávání hodnoceného léčivého přípravku probíhaly v souladu s protokolem, platnými předpisy/zákony a se správnou lékařskou praxí a rovněž dle podmínek stanovených v pokynu LEK-12 vydaném SÚKL. Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že bude vést úplné a aktuální záznamy prokazující příjem, výdej a vrácení hodnoceného léčiva, jak je vyžadováno Protokolem, touto smlouvou a příslušnými

required by the Protocol, this Agreement, and Applicable Regulations/Law. The Investigator agrees to withdraw the Investigational Product from the Pharmacy in accordance with the Protocol;

4.2.1.2 All Investigational Product is stored at such temperature and other conditions as reasonably required by Sponsor.

4.2.1.3 Investigator does not supply Investigational Product to any person not authorized under Applicable Regulations/Law.

4.2.1.4 Investigator shall be responsible for the control of, access to, and administration of the Investigational Product in compliance with the Protocol and Applicable Regulations/Law.

4.2.2 Neither Institution nor Investigator shall make any use whatsoever of Investigational Product provided by Sponsor other than for the performance of the Study, or conduct any research activities with the Investigational Product which are contrary to the provisions of the Protocol or outside the scope of the Protocol or this Agreement.

4.2.3 Sponsor is and shall continue to be the sole and exclusive owner of all Investigational Product. Institution/Investigator agrees that it has not, nor will, obtain any proprietary rights to or interest in the Investigational Product by virtue of its performance of the Study hereunder, or any other terms under this Agreement, and further agrees that Sponsor owns all rights to the Investigational Product.

4.2.4 Without Sponsor's prior written consent, Institution and Investigator agree that they will not analyze or have the Investigational Product analyzed, or make the Investigational Product available to third parties. Institution and Investigator agree that the Investigational Product and the results of any use, processing, evaluation, or analysis of the Investigational Product are Confidential Information of Sponsor as defined in Article 8 below.

Upon completion or earlier termination of this Agreement, Institution/Investigator shall immediately cease to use the Investigational Product, and all unused Investigational Product, as well as any containers, whether containing unused Investigational Product or not, shall be accounted for and promptly returned to Sponsor, or its designee in accordance with the instructions of the Sponsor or CRO,

INVESTIGATOR AND INSTITUTION

předpisy/zákonem. Zkoušející se zavazuje, že bude hodnocené léčivo odebírat z lékárny Zdravotnického zařízení v souladu s protokolem;

Veškeré hodnocené léčivo bude uloženo při teplotě a ostatních podmínkách přiměřeně vyžadovaných Zadavatelem;

Zkoušející nebude hodnocené léčivo dodávat žádné osobě, která k tomu není podle platných předpisů/zákonů oprávněná;

Zkoušející bude odpovědný za kontrolu hodnoceného léčiva, přístup k němu a jeho výdej v souladu s tímto protokolem a platnými předpisy/zákony.

Zdravotnické zařízení ani Zkoušející nepoužijí hodnocené léčivo dodané Zadavatelem k žádným jiným účelům než k výkonu Studie, ani nebudou s hodnoceným přípravkem provádět žádnou výzkumnou činnost, která by byla v rozporu s ustanovením protokolu nebo mimo rámec protokolu nebo této Smlouvy.

Zadavatel je a nadále bude jediným a výhradním vlastníkem veškerého hodnoceného léčiva. Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí, že v důsledku provádění Studie podle této Smlouvy nebo podle ostatních podmínek této Smlouvy nezískali ani nezískají žádná vlastnická práva nebo zájmy na hodnocené léčivo, a dále souhlasí, že Zadavatel vlastní veškerá práva na hodnocené léčivo.

Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí, že bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele nebudou analyzovat ani nenechají analyzovat hodnocené léčivo ani nezpřístupní hodnocené léčivo třetím stranám. Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí, že hodnocené léčivo a výsledky jakéhokoli použití, zpracování, hodnocení nebo analýzy hodnoceného léčiva jsou Důvěrnými informacemi Zadavatele podle definice v článku 8 níže.

Po dokončení nebo předčasném ukončení této Smlouvy Zdravotnické zařízení/Zkoušející okamžitě přestane hodnocené léčivo používat a veškeré nepoužité hodnocené léčivo i veškeré obaly hodnoceného léčiva, bez ohledu na to, zda obsahují hodnocené léčivo či nikoli, budou vyúčtovány a ihned vráceny Zadavateli nebo osobě jí pověřené v souladu s pokyny Zadavatele nebo CRO.

ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ ROZUMÍ, BERE

UNDERSTAND, ACKNOWLEDGE, AND AGREE THAT THE INVESTIGATIONAL PRODUCT IS INVESTIGATIONAL IN NATURE AND THAT NO WARRANTY, EITHER EXPRESSED OR IMPLIED, IS MADE REGARDING THE INVESTIGATIONAL PRODUCT. WITHOUT LIMITING THE FOREGOING, SPONSOR EXPRESSLY DISCLAIMS ANY WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE.

5 CERTAIN COVENANTS OF THE PARTIES

5.1 Patient Recruitment

- 5.1.1 The Institution/Investigator shall use best efforts to recruit only Qualified Study Subjects and shall not knowingly screen or enrol any patients, who in his or her best professional judgment do not adequately meet the criteria for Qualified Study Subjects.

5.2 Case Report Forms

- 5.2.1 Investigator agrees to provide Sponsor periodically, legibly, accurately, and in a timely manner during the term of this Agreement, with the Study Results called for in the Protocol on properly completed CRFs. CRFs shall be submitted pursuant to the Protocol through an electronic database. All CRFs should be submitted electronically within seventy-two hours (72) hours. When queries of CRF data are warranted, Investigator shall resolve and submit responses within five (5) days of receipt.
- 5.2.2 The Investigator shall fully assist, in a timely manner, Sponsor or CRO representatives in resolving any discrepancies, errors or missing information in Case Report Forms. Investigator shall help Sponsor or its designee in conducting audits of original case records, laboratory reports, and/or raw data sources underlying data recorded in the Case Report Forms. Such audits shall be conducted in accordance with any and all Applicable Regulations/Law related to the protection and privacy of the personal data of individuals. The Institution and Investigator will allow direct access to all such original case records, laboratory reports, and/or raw data, regardless of media.
The Sponsor or CRO is obliged to inform the Institution about all scheduled site initiation and monitoring visit dates. The Sponsor shall provide the Institution with the above information at least three (3) days before each scheduled visit. The Sponsor agrees that in

NA VĚDOMÍ A SOUHLASÍ, ŽE HODNOCENÉ LÉČIVO JE SVOU PODSTATOU VÝZKUMNĚ, A NA HODNOCENÉ LÉČIVO SE TUDÍŽ NEVZTAHUJE ŽÁDNÁ VÝSLOVNÁ ANI PŘEDPOKLÁDANÁ ZÁRUKA. BEZ OMEZENÍ VÝŠE UVEDENÉHO ZADAVATEL VÝSLOVNĚ ODMÍTÁ JAKÉKOLI ZÁRUKY PRODEJNOSTI NEBO VHODNOSTI PRO URČITÝ ÚČEL.

URČITÉ ZÁRUKY SMLUVNÍCH STRAN

Nábor pacientů

Zdravotnické zařízení/Zkoušející vyvine maximální úsilí k tomu, aby získal pouze Způsobilé studijní subjekty a aby vědomě nevyšetřoval ani nepřijímal pacienty, kteří dle jeho nejlepšího odborného úsudku dostatečně nespĺňují kritéria stanovená pro Způsobilý studijní subjekt.

Záznamy subjektu hodnocení

Zkoušející souhlasí, že bude Zadavateli v průběhu trvání této Smlouvy pravidelně a včasné poskytovat výsledky Studie, čitelně a přesně zaznamenané na řádně vyplněných formulářích CRF, jak vyžaduje protokol, Formuláře CRF budou zasílány v souladu s protokolem prostřednictvím elektronické databáze. Veškeré formuláře CRF je nutné zaslat elektronicky do dvaasedmdesáti (72) hodin. Jestliže jsou námítky na údaje uvedené v CRF opodstatněné, Zkoušející je do pěti (5) dní od přijetí opraví a zašle zpět odpovědí.

Zkoušející poskytne zástupcům Zadavatele nebo CRO úplnou a včasnou spolupráci při řešení jakýchkoliv nesouladů, chyb či chybějících informací v záznamech subjektu hodnocení. Zkoušející poskytne Zadavateli pomoc při provádění auditů původních případových záznamů, laboratorních zpráv, a/nebo nezpracovaných zdrojových údajů, jež jsou podkladem pro data uvedená v záznamech subjektu hodnocení. Tyto audity budou prováděny v souladu s jakýmkoli platnými předpisy/zákonmi vztahujícími se na ochranu soukromí a osobních údajů jednotlivců. Zdravotnické zařízení a Zkoušející umožní přímý přístup k veškerým originálům případových záznamů, laboratorních zpráv a/nebo nezpracovaných zdrojových dat, neohledně na jejich nosič.

Zadavatel nebo CRO jsou povinni informovat Zdravotnické zařízení o datech plánovaných iniciačních a monitorovacích návštěv. Tuto informaci jsou Zadavatel nebo CRO povinni

addition to the Investigator, also another Institution employee, appointed for that purpose by the Institution, may be present at such visits, whenever necessary.

The Sponsor or CRO is required to inform the Institution in advance about each planned audit – contact person:

[REDACTED]
Head of the Department of Clinical Trials' Administration,
[REDACTED]

5.3 Publication

5.3.1 Definition.

For purposes of this Agreement "Publication" shall mean any paper, article, manuscript, report, poster, internet posting, presentation slides, abstract, outline, video, instructional material, presentation (in the form of a written summary), or other public disclosure of the Study Results, in printed, electronic, oral, or other form.

5.3.2 Publication by Sponsor.

Sponsor shall have the right to submit for Publication, the Study Results, and any background information generated from the performance of the Study hereunder, that is necessary to include in any Publication of Study Results, or necessary for other scholars to verify such Study Results, without approval from Institution or Investigator.

5.3.3 Publication by Institution or Investigator.

Subject to the terms of Section 5.3.4, below, Institution or Investigator shall have the right to submit for Publication, the Study Results, and any background information generated from the performance of the Study hereunder, or provided by Sponsor, that is necessary to include in any Publication of Study Results, or necessary for other scholars to verify such Study Results. Investigator shall include a statement in any such Publication that creation of the Study Results was supported in whole or in part by Sponsor, as applicable. Prior to submission for publication, Institution/Investigator shall provide Sponsor with at least sixty (60) days for review of a Publication, and will ensure that Investigator agrees to delete information identified by the Sponsor as Confidential Information. Notwithstanding the foregoing, no Publication that incorporates Sponsor Confidential Information shall be submitted for Publication without Sponsor's prior written consent. If requested in writing, Institution or Investigator shall withhold submission of such Publication for up to an additional sixty (60) days to allow for filing of a patent application by

Zdravotnickému zařízení poskytnout alespoň 3 dny před plánovanou návštěvou. Zadavatel souhlasí, že se těchto návštěv bude v případě potřeby účastnit kromě Zkoušejícího i další pověřený pracovník Zdravotnického zařízení.

Zadavatel nebo CRO jsou povinni o každém plánovaném auditu Zdravotnické zařízení s dostatečným předstihem informovat – kontaktní osoba:

[REDACTED]
vedoucí Oddělení klinických studií,
[REDACTED]

Publikace

Vysvětlení.

Pro účely této Smlouvy bude pojem „publikace“ znamenat jakýkoli dokument, článek, rukopis, zprávu, vývěsku, zápis na internetu, prezentační snímky, shrnutí, popis, videozáznam, výukový materiál, prezentaci (ve formě písemného shrnutí) nebo jinou veřejnou publikaci výsledků Studie tištěnou, elektronickou, ústní nebo jinou formou.

Publikace Zadavatelem.

Zadavatel bude oprávněn nechat bez souhlasu Zdravotnického zařízení nebo Zkoušejícího zveřejnit výsledky Studie a jakékoli průvodní informace vyplývající z provádění Studie zde popsané, které je nutné zveřejnit v jakékoli publikaci výsledků Studie nebo které jsou nutné k tomu, aby mohli ostatní vědci tyto výsledky Studie ověřit.

Publikace Zdravotnickým zařízením nebo Zkoušejícím.

Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející bude mít pod podmínkou následujícího článku 5.3.4 právo nechat zveřejnit výsledky Studie a jakékoli průvodní informace vyplývající z provádění Studie zde popsané, které je nutné zveřejnit v jakékoli publikaci výsledků Studie nebo které jsou nutné k tomu, aby mohli ostatní vědci tyto výsledky Studie ověřit. Zkoušející zahrne do jakékoli takové publikace prohlášení, že vytvoření výsledků Studie bylo buď plně nebo z části podporováno Zadavatelem. Zdravotnické zařízení/Zkoušející předloží Zadavateli publikaci k revizi nejméně šedesát (60) dní před předáním ke zveřejnění a zajistí, aby Zkoušející souhlasil, že odstraní informace označené Zadavatelem nebo Zadavatelem jako důvěrné. Neohledě na předchozí větu, žádná publikace obsahující důvěrné informace o Zadavateli nebude předána ke zveřejnění bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele. Jestliže o to budou Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející písemně požádáni, pozdrží předání takové publikace až o dalších šedesát (60) dní, aby Zadavatelé umožnili podat žádost o registraci patent.

Sponsor.

5.3.4 Multicenter Publication.

If the Study is part of a multicenter study, Institution and/or Investigator agree that the first Publication of the Study Results, as compiled and analyzed by Sponsor, shall be made by Sponsor in conjunction with Sponsor's presentation of a joint multicenter Publication of such compiled and analyzed Study Results from all participating Study sites. If such multicenter Publication is not submitted for Publication by Sponsor within eighteen (18) months after conclusion, abandonment or earlier termination of the Study at all participating sites, Institution and/or Investigator may publish, or otherwise make public, the Study Results from Institution's site, individually, provided that any such Publication submitted by Institution and/or Investigator shall reference the multicenter nature of the Study, and state which, if any, Study site(s) and investigators provided the Study Results presented in such Publication.

5.3.5 Copyright/Authorship.

To the extent permitted by the publisher, Investigator will own (or share with other authors) the copyright on his/her Publications. To the extent that Investigator has such sole, joint, or shared rights, Investigator grants Sponsor a perpetual, irrevocable, royalty free license to make and distribute copies of such Publications. Unless otherwise required by the journal in which the Publication appears, or the forum in which it is made, authorship will comply with the ICMJE's current Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication and the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.

5.3.6 Registration of Study.

Sponsor will register the Study at (i) www.clinicaltrials.gov, or (ii) any equivalent trial registry as may be required by Applicable Regulations/Law and guidelines on trial registration of the International Committee of Medical Journal Editors ("ICMJE") (as in effect at initiation of the Study), in order for the Study results to be eligible for publication in an ICMJE journal.

5.3.7 Investigator warrants the compliance of all Study Personnel with the provisions of this Section 5.3.

5.4 Timelines

Multicentrická publikace.

Jestliže Studie tvoří část multicentrické studie, Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející souhlasí, že první publikace výsledků Studie, shromážděných a zpracovaných Zadavatelem, bude zveřejněna Zadavatelem ve spojitosti se Zadavatelovou prezentací společné multicentrické publikace takových shromážděných a zpracovaných výsledků Studie ze všech zúčastněných pracovišť Studie. Jestliže Zadavatel nepředloží takovou multicentrickou publikaci ke zveřejnění do osmnácti (18) měsíců od dokončení, přerušení nebo předčasného ukončení Studie na všech zúčastněných pracovištích, Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející mohou individuálně zveřejnit anebo jinak dát do veřejného oběhu výsledky Studie z pracoviště Zdravotnického zařízení, avšak za předpokladu, že jakákoli taková publikace předložená Zdravotnickým zařízením nebo Zkoušejícím použije na skutečnost, že se jedná o multicentrickou Studii, a uvede, které pracoviště Studie (pokud nějaké) a který Zkoušející výsledky Studie zveřejněné v této publikaci poskytl.

Autorské právo/autorství.

Zkoušející bude do míry povolené vydavatelem vlastnit autorské právo ke své publikaci (nebo se o ně bude dělit s ostatními autory). Do té míry, do jaké má Zkoušející toto výhradní, společné nebo sdílené právo, uděluje Zkoušející Zadavateli trvalé, neodvolatelné, volné oprávnění vyrábět a šířit kopie takovýchto publikací. Pokud tisk nebo fórum, ve kterém je publikace zveřejněna, nevyžaduje jinak, autorství bude v souladu se současnými jednotnými požadavky ICMJE pro rukopisy předložené odbornému lékařskému tisku: Psaní a korektura pro odborný lékařský tisk a zákon o kontrole potravin a léčiv v pozdějším znění z r. 2007.

Registrace Studie.

Zadavatel zaregistruje Studii na (i) www.clinicaltrials.gov nebo (ii) jiném odpovídajícím registračním úřadě, jak to vyžadují platné předpisy/zákony a zásady o registraci klinických hodnocení, vydané Mezinárodním výborem editorů lékařských časopisů (dále jen „ICMJE“) (které jsou platné v době zahájení Studie) z toho důvodu, aby byly výsledky Studie způsobilé pro zveřejnění v časopise ICMJE.

Zkoušející zaručuje, že všichni pracovníci Studie budou dodržovat ustanovení tohoto článku 5.3.

Dodržení lhůty

5.4.1 The Institution/Investigator shall use best efforts to complete the Study in accordance with the Study timelines.

5.5 Use of Name

5.5.1 The Institution/Investigator shall not use the names of the Sponsor and/or CRO in any form of public information, without the appropriate party's prior written consent. The institution, investigator, and their respective employees, agents, or representatives shall not communicate with or provide any information to any media representative (including, but not limited to, traditional and alternative press outlets such as newspapers, magazines, television, radio, and Internet) regarding Sponsor, Sponsor's products, the Investigational Product, or the Study without the prior express written approval of Sponsor.

5.6 Financial Disclosure

5.6.1 Investigator shall complete and return to Sponsor or CRO in a timely manner, financial certification or disclosure forms, as applicable, provided to the Investigator by CRO or the Sponsor. The Investigator shall also complete and return to CRO or the Sponsor, all disclosure updates, as so instructed by CRO or the Sponsor, for the duration of the Study, and for one (1) year thereafter. The Institution/Investigator shall ensure that all sub investigators, performing a Study-related function shall complete and return all financial certification/disclosure forms as described in this Section 5.6.

6 INVESTIGATOR

6.1 Right to Enter Agreement

6.1.1 The Institution/Investigator warrants and represents that:

6.1.1.1 it has the right to enter into this Agreement, and

6.1.1.2 All consents required to enter this Agreement have been acquired, copies of which are attached, if appropriate hereto, and

6.1.1.3 The Investigator is permitted to perform services pursuant to this Agreement, and

6.1.1.4 The terms of this Agreement are consistent with the Institution's and Investigator's present

Zdravotnické zařízení/Zkoušející je zavázán k dokončení Studie v souladu s časovým harmonogramem Studie.

Použití názvu

Zdravotnické zařízení / Zkoušející nepoužije název Zadavatele a/nebo CRO v žádné formě veřejných informací bez řádného předchozího písemného souhlasu dané strany, nebo Zadavatele. Zdravotnické zařízení, Zkoušející a jejich jednotliví zaměstnanci, agenti nebo zástupci nesmí komunikovat ani sdělit žádné informace žádným zástupcům médií (mimo jiných včetně tradičních a alternativních médií, jako jsou noviny, časopisy, televize, rádio a Internet), které se týkají Zadavatele, výrobků Zadavatele, hodnoceného léčiva nebo Studie, bez předchozího výstavného písemného souhlasu Zadavatele.

Potvrzení o finanční a majetkové nezávislosti

Zkoušející včas vyplní a odevzdá CRO nebo Zadavateli potvrzení nebo certifikát o finanční nebo majetkové nezávislosti (podle toho, který formulář je požadován), jenž Zkoušejícímu poskytla CRO nebo Zadavatel. Zkoušející rovněž vyplní a odevzdá CRO nebo Zadavateli na základě pokynu CRO nebo Zadavatele veškerá aktualizovaná potvrzení nebo certifikáty o finanční nebo majetkové nezávislosti, a to jak během provádění Studie, tak po dobu jednoho (1) roku poté. Zkoušející zajistí, že všichni spolupracovníci Zkoušejícího, kteří vykonávají funkci související s prováděním Studie, vyplní a odevzdají potvrzení nebo certifikáty o finanční nebo majetkové nezávislosti uvedené v tomto článku 5.6.

ZKOUŠEJÍCÍ

Právo uzavřít Smlouvu

Zdravotnické zařízení/Zkoušející zaručuje a činí prohlášení, že:

Je oprávněn uzavřít tuto Smlouvu a

Získal všechny souhlasy vyžadované za účelem uzavření této Smlouvy, jejichž kopie jsou připojeny, pokud je to relevantní, k této Smlouvě a

Zkoušející je oprávněn k výkonu služeb v souladu s touto Smlouvou a

Podmínky této Smlouvy se shodují se současnými závazky Zdravotnického zařízení a

obligations, and

6.1.1.5 For the duration of the Study, or the duration of this Agreement, whichever is the longer, the Institution/Investigator shall not be involved in any other study or activities which would hinder his/her involvement in this Study, or otherwise be involved in activities which would be in conflict with the conduct of the Study.

6.1.1.6 The Investigator undertakes to perform activities and meet therewith related obligations as determined by Act No. 378/2007 Coll., on Drugs, as amended, and Decree No. 226/2008 Coll., on good clinical practice and conditions of clinical research of medicinal products, as amended.

6.2 Unavailability of the Investigator

6.2.1 The Investigator is essential to the Study being conducted under this Agreement. The Investigator shall oversee the entire Study; in his or her temporary absence the Institution/Investigator shall designate these responsibilities to at least one qualified sub-investigator, who shall be identified in writing at the start of the Study at Institution and any changes thereto during the Study shall be promptly identified to Sponsor or CRO. The Institution shall ensure that when the Investigator's absence is anticipated to exceed fourteen (14) days, Sponsor or CRO shall be notified in writing of the designated sub-investigator who shall assume the Study responsibilities. Sponsor may approve or reject any proposed sub-investigator. Such approval shall not be unreasonably withheld. Should a permanent substitution for the Investigator be required, the Institution shall promptly notify Sponsor in writing, in accordance with Section 14.3, and shall cooperate, in good faith and expeditiously, to find a replacement investigator acceptable to Sponsor ("Replacement Investigator"); provided, however, that the Investigator shall continue to be bound by all obligations and conditions stipulated in this Agreement until a Replacement Investigator acceptable to the Sponsor is found. In the event an acceptable Replacement Investigator is not found within thirty (30) days of Sponsor's receipt of such notice (or such longer period as mutually agreed upon by the Parties), Sponsor may terminate this Agreement in accordance with the terms hereof. The Institution's cooperation in finding a Replacement Investigator does not negate its obligation to perform its obligations under this Agreement up to Completion (as defined herein) or the effective date of any termination of this Agreement. The Parties

Zkoušejícího a

Po dobu provádění Studie nebo trvání této Smlouvy, podle toho, která z nich trvá déle, se Zdravotnické zařízení/Zkoušející nebude účastnit žádné jiné Studie, která by mu bránila účastnit se této Studie, nebo činností, jež by mu bránily účastnit se této Studie, ani se nebude jinak účastnit činností, které by byly v rozporu s prováděním Studie.

Zkoušející se zavazuje vykonávat činnosti související se Studií v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 226/2008 Sb., kterou se stanovuje správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv, ve znění pozdějších předpisů.

Nedostupnost Zkoušejícího

Přítomnost Zkoušejícího je zásadní pro provádění Studie dle této Smlouvy. Zkoušející bude dohlížet na průběh celé Studie; pak v případě dočasné nepřítomnosti Zkoušejícího Zdravotnické zařízení/Zkoušející deleguje tuto odpovědnost na nejméně jednoho kvalifikovaného spolupracovníka Zkoušejícího, který bude určen písemně před zahájením Studie ve Zdravotnickém zařízení, a jakékoli jeho změny v průběhu Studie budou ihned oznámeny Zadavateli nebo CRO. Zdravotnické zařízení zajistí, že v případě, kdy se předpokládá, že nepřítomnost Zkoušejícího přesáhne čtrnáct (14) dní, budou Zadavatel nebo CRO informováni písemně o navrženém spolupracovníkovi Zkoušejícího, který převzme odpovědnost související se Studií. Zadavatel může schválit nebo odmítnout jakéhokoliv navrženého spolupracovníka Zkoušejícího. Schválení nebude odepřeno bezdůvodně. Pokud bude požadována stálá náhrada Zkoušejícího, bude Zdravotnické zařízení neprodleně informovat Zadavatele písemně v souladu s článkem 14.3. a bude spolupracovat v dobré víře a urychleně na nalezení náhrady Zkoušejícího přijatelného pro Zadavatele (dále jen „Náhradní zkoušející“); avšak za předpokladu, že Zkoušející bude nadále vázán všemi povinnostmi a podmínkami uvedenými v této Smlouvě, dokud nebude nalezen Náhradní zkoušející přijatelný pro Zadavatele. V případě, že přijatelný Náhradní zkoušející nebude nalezen do třiceti (30) dnů po-přijetí takového oznámení (nebo po delším období dle vzájemné dohody Stran), Zadavatel může ukončit tuto Smlouvu v souladu s jejími podmínkami. Spoluprací Zdravotnického zařízení na hledání Náhradního zkoušejícího se neruší její závazek provádět své povinnosti podle této Smlouvy až do Dokončení (jak je definováno v této Smlouvě) nebo do účinného

hereto agree, in the event that a Replacement Investigator is designated pursuant to this Article 6, that such Replacement Investigator shall be bound by all terms of this Agreement that are applicable to the Investigator, and to amend this Agreement accordingly.

7. SITE INSPECTIONS / CRO MONITORING/ RECORDS

7.1 Site Inspections

7.1.1 Institution/Investigator agree to permit representatives of CRO, Sponsor, and any appropriate Regulatory Authority to examine at any reasonable time during normal business hours before the Study begins, during the treatment phase of the Study, for two (2) years after the Study ends, or as otherwise required by Applicable Regulations/Law (a) the facilities where the Study is being conducted, (b) raw Study Results including original subject records, regardless of media, if allowed under the terms of the Informed Consent, (c) EDC equipment and/or EDC documentation system, and (d) any other relevant information (and to make copies) necessary for CRO and Sponsor to confirm that the Study is being conducted in conformance with the Protocol and in compliance with Applicable Regulations/Law. Institution/Investigator agree to assist CRO and Sponsor, to the extent deemed reasonable by CRO or Sponsor, in order to facilitate CRO or other representatives of Sponsor to examine, inspect, audit and copy materials relating to the Study.

7.1.2 Institution/Investigator shall immediately notify Sponsor and CRO if a Regulatory Authority schedules or, without scheduling, begins an inspection of the Study. If not prohibited by Applicable Regulations/Law, Sponsor and CRO shall have the right to be present during and participate in any such inspection, audit, investigation, or regulatory action.

7.1.3 Institution/Investigator shall promptly, upon issuance, provide Sponsor or CRO if so designated a copy of any correspondence from Regulatory Authority resulting from any such inspection. Institution/Investigator shall provide to Sponsor or its designee, in writing and in an organized manner, copies of all materials, correspondence, statements, forms, and records which the Institution/Investigator receives, obtains, or generates in connection with any such inspection or in connection with any inquiries, communications or correspondence from the FDA or any other governmental or regulatory authorities. The

data ukončení této Smlouvy. Smluvní strany se dohodly, že je-li jmenován Náhradní zkoušející podle tohoto článku 6, tento Náhradní zkoušející bude vázán všemi podmínkami této Smlouvy, které platí pro Zkoušejícího, a podle toho bude tato Smlouva náležitě upravena.

INSPEKCE PRACOVIŠŤ / KONTROLY ZE STRANY SPOLEČNOSTI ICON / ZÁZNAMY

Inspekce na Pracovišti

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí s tím, že zástupcům CRO, Zadavatele a jakéhokoli příslušného kontrolního úřadu povolí v jakoukoli přiměřenou dobu v průběhu běžných úředních hodin přezkoumat, a to před zahájením Studie, v průběhu její léčebné fáze, po dobu dvou (2) let po dokončení Studie anebo jak to budou vyžadovat platné předpisy/zákony), (a) zařízení, kde bude Studie probíhat, (b) nezpracované výsledky Studie, včetně původních záznamů o subjektech, neohledně na druh jejich nosiče, pokud to povolují podmínky informovaného souhlasu, (c) zařízení EDC a/nebo dokumentační systém EDC a (d) jakékoli jiné podstatné informace (a vytvořit si kopie) nutné k tomu, aby si CRO a Zadavatel mohli ověřit, že Studie je prováděna v souladu s protokolem a platnými předpisy/zákony. Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí s tím, že společností CRO a Zadavatel pomůže do míry, jakou uzná CRO nebo Zadavatel za přiměřenou, tím, že CRO nebo jakémukoli jinému zástupci Zadavatele umožní prověřit, zkontrolovat, provést audit nebo zkopírovat materiály týkající se Studie.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející okamžitě uvědomí Zadavatele nebo CRO v případě, že kontrolní úřad naplánuje anebo zahájí neplánovanou inspekci Studie. CRO a Zadavatel budou mít právo být přítomni během jakékoli inspekce, auditu, šetření nebo opatření kontrolního úřadu a podílet se na nich, pokud to ovšem nezakazují platné předpisy/zákony.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející ihned poskytne Zadavatel nebo CRO, pokud tak bylo určeno, kopii jakékoli korespondence, kterou od kontrolního úřadu obdrží v návaznosti na jakoukoli takovou inspekci. Zdravotnické zařízení/Zkoušející poskytnou Zadavatel nebo osobě jím pověřené v písemné a uspořádané formě kopie všech materiálů, korespondence, prohlášení, formulářů a záznamů, které Zdravotnické zařízení/Zkoušející přijme, obdrží nebo vytvoří v souvislosti s jakoukoliv inspekci nebo v souvislosti s dotazy, sděleními nebo korespondencí ze strany FDA nebo jiných vládních či regulačních úřadů. Zdravotnické

Institution/Investigator will make reasonable efforts to segregate, and not disclose, all documents and materials that are not required to be disclosed during such an inspection, including financial data and pricing information.

- 7.1.4 Institution/Investigator agrees to take any reasonable actions requested by Sponsor or CRO to cure deficiencies noted during an audit or inspection. In addition, Sponsor shall have the right to review and approve any correspondence to a Regulatory Authority generated as a result of such Regulatory Authority's inspection of the Study prior to submission by Institution or Investigator. If Institution and Investigator do not remedy such deficiencies within a reasonable period of being notified of such deficiency, then Sponsor may at its sole discretion, refuse to commence or decide to discontinue the Study, and Sponsor may terminate this Agreement without further obligation to the Institution and Investigator, other than payment for services provided by the Institution/Investigator up to the Study termination date.

7.2 CRO Monitoring.

- 7.2.1 The Institution/Investigator shall allow authorized personnel of the Sponsor or CRO and any Regulatory Authority to:
- 7.2.1.1 Monitor the Study, during normal business hours, and all records regardless of the media, required by any and all Applicable Regulations/Law; and
- 7.2.1.2 Inspect Case Report Forms for completeness and detailed compliance with the Protocol; and
- 7.2.1.3 Review Investigational Product accountability records for completeness and accuracy; and
- 7.2.1.4 Inspect, regardless of the media, source documents, including but not limited to, hospital/clinic records, relevant to the preparation of the Case Report Form. Any inspection by Sponsor or CRO of source documents shall be performed with due regard for Qualified Study Subjects confidentiality.

7.3 Records.

- 7.3.1 Investigator will prepare, maintain, update, and store complete, accurate and legible source records, accounts, notes, reports, and Study

zařízení/Zkoušející vyvinou přiměřené úsilí k oddělení a neposkytnutí všech dokumentů a materiálů, jejichž poskytnutí není vyžadováno během takových inspekcí, včetně finančních údajů a informací o cenách.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí s tím, že podnikne veškeré přiměřené kroky, vyžádané CRO a Zadavatelem, na nápravu nedostatků zjištěných během auditu nebo inspekce. Zadavatel bude mít navíc právo přezkoumat a odsouhlasit jakoukoli korespondenci kontrolnímu úřadu, vyhotovenou v důsledku jakékoli takové inspekce Studie kontrolním úřadem, a to před tím, než ji Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející odešle. Jestliže Zdravotnické zařízení a Zkoušející nenapravit tyto nedostatky do přiměřené doby od obdržení upozornění na tyto nedostatky, Zadavatel může dle vlastního uvážení odmítnout zahájit Studii, může se rozhodnout Studii přerušit anebo Zadavatel může ukončit tuto Smlouvu bez jakýchkoli dalších závazků vůči Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu, s výjimkou proplacení služeb poskytnutých Zdravotnickým zařízením/Zkoušejícím do data ukončení Studie.

Kontroly CRO.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející umožní oprávněným osobám Zadavatele nebo CRO a jakéhokoliv Kontrolního úřadu

monitorovat během běžných úředních hodin průběh Klinického hodnocení a všechny záznamy, neohledně na jejich nosič, které jsou požadovány jakýmkoli platnými předpisy/zákonů a:

Zkontrolovat úplnost Záznamů subjektu hodnocení a podrobnou shodu s Protokolem a

Zkontrolovat úplnost a přesnost dokladů o dopočitatelnosti/evidenci Hodnoceného léčiva a

Zkontrolovat zdrojové dokumenty neohledně na jejich nosič, včetně, nikoliv však výlučně, nemocničních/klinických záznamů relevantních pro přípravu Záznamu subjektu hodnocení. Jakákoliv inspekce zdrojových dokumentů ze strany Zadavatele nebo CRO bude provedena s řádným zohledněním zachování důvěrnosti způsobilého studijního subjektu.

Záznamy.

Zkoušející bude na náklady Zdravotnického zařízení během platnosti této Smlouvy i po jejím vypršení připravovat, udržovat,

Results related to the Study under this Agreement ("Records") during and after the term of this Agreement in compliance with the Protocol and all Applicable Regulations/Law, but in no event for less than seven (7) years following expiration or termination of this Agreement, at Institution's expense. Institution/Investigator will contact Sponsor in writing at least thirty (30) days before the planned destruction of any Records, at which time Sponsor may request that Institution/Investigator deliver such Records to a place designated by Sponsor, at Sponsor's expense. Institution/Investigator shall notify Sponsor of any accidental loss or destruction of Records. This Section shall survive the termination of this Agreement. Institution/Investigator shall store Records in storage conditions appropriate for their stability and protection.

8 CONFIDENTIALITY

8.1 Confidential Information

8.1.1 The Institution/Investigator agrees to hold all information disclosed to him or her by the Sponsor or CRO, developed by him or her regarding the Investigational Product, which information is not already in the public domain and is deemed trade secret information by the Sponsor or CRO, in the strictest confidence, and shall not disclose the same to any third party without the express written permission of the Sponsor.

8.1.2 All proprietary or confidential information, including, without limitation, information contained in the Protocol, the Clinical Investigator Brochure, Study correspondence, and Study Results that Sponsor consider(s) confidential shall be treated as confidential.

8.1.3 All such information referred to in Sections 8.1.1 and 8.1.2 above (hereinafter collectively called "Confidential Information") shall be treated as confidential, unless such information falls within exceptions listed under Section 8.2.3 below.

8.2 Agreement Not to Disclose

8.2.1 The Institution/Investigator agrees not to reveal such Confidential Information to third parties, other than those employees with a need to know, e.g., members of the IEC/ SÚKL, and physicians, nurses or employees directly

aktualizovat a uchovávat úplné, přesné a čitelné zdrojové záznamy, výkazy, poznámky, zprávy a výsledky studie ke Studii, která je předmětem této Smlouvy (dále jen „záznamy“) v souladu s protokolem a všemi platnými předpisy/zákony, v každém případě však nejméně sedm (7) let po vypršení platnosti anebo ukončení této Smlouvy. Zdravotnické zařízení/Zkoušející písemně uvědomí Zadavatele nejméně třicet (30) dní před plánovanou likvidací jakýchkoli záznamů, načež může Zadavatel požádat, aby Zdravotnické zařízení/Zkoušející doručil dané záznamy na náklady Zadavatele na místo určené Zadavatelem. Zdravotnické zařízení/Zkoušející Zadavatele uvědomí o jakémkoli náhodném zničení nebo ztrátě záznamů. Tento článek zůstane v platnosti i po ukončení této Smlouvy. Zdravotnické zařízení/Zkoušející bude záznamy uchovávat v podmínkách zaručujících jejich stabilitu a ochranu.

MLČENLIVOST

Důvěrné informace

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí, že bude dodržovat naprostou mlčenlivost a utajení ohledně všech informací, které se dovědělo/dověděl od Zadavatele nebo CRO, které v souvislosti s Hodnoceným léčivem vyšly najevo, a jež nebyly dosud zveřejněny a ze strany Zadavatele a CRO jsou považovány za obchodní tajemství, přičemž tyto informace bez výslovného písemného souhlasu Zadavatele nesdělí žádné třetí straně.

S veškerými majetkovými nebo důvěrnými informacemi, včetně, nikoliv však výlučně, informací obsažených v Protokolu, Souboru informací pro Zkoušejícího, korespondenci související se Studii a výsledků Studie, které Zadavatel považuje za důvěrné, bude nakládáno jako s důvěrnými informacemi.

S veškerými informacemi zmíněnými v článcích 8.1.1 a 8.1.2 shora (dále souhrnně zvané „důvěrné informace“) bude nakládáno jako s důvěrnými, pokud ovšem tyto informace nepatří mezi výjimky vyjmenované v článku 8.2.3 níže.

Dohoda o mlčenlivosti

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí, že nesdělí tyto Důvěrné informace jiným třetím stranám než zaměstnancům, kteří tyto Důvěrné informace potřebují znát, tj. členům NEK/SÚKL, lékařům, sestřám nebo

involved in conducting the Study; and shall safeguard the Confidential Information with the degree of care normally afforded Confidential Information, but no less than a reasonable degree of care.

8.2.2 The Institution/Investigator agrees to use this information only for fulfilling its/his or her respective obligations under this Agreement. If requested by Sponsor or CRO, the Institution/Investigator shall promptly return all such Confidential Information to Sponsor at the end of the Study, (other than items required under Retention/Transfer of Study Site File, Section 3.7 above).

8.2.3 The obligations of nondisclosure do not apply when:

8.2.3.1 The information is in the public domain or becomes publicly available through no fault of the Institution/Investigator or any Institution employee.

8.2.3.2 The Institution/Investigator knows the information before receipt from Sponsor, as evidenced by their written records.

8.2.3.3 The information is lawfully received from a third party that has a right to make such disclosure, who did not obtain such information by violating the Sponsor's rights or under obligation of confidentiality to the Sponsor.

8.2.3.4 Applicable Regulations/Law requires disclosure to a court of competent jurisdiction or government authority.

8.2.3.5 The Sponsor grants prior written permission for disclosure.

8.2.3.6 The Study Results of the Study are disclosed to third parties in accordance with the provisions of Section 5.3 above.

8.2.4 Medical Confidentiality and Data Protection

8.2.4.1 Without prejudice to the generality of Section 8.1 above the Institution/Investigator specifically acknowledges their obligations under and agrees to comply with all applicable Privacy Regulations of the Czech Republic relating to medical confidentiality and the protection of data capable of identifying individuals including without limitation the provisions of Council Directive 95/46/EC of the

zaměstnancům, jenž se přímo účastní provádění Klinického hodnocení; a zabezpečí Důvěrné informace s takovou péčí, která je u Důvěrných informací obvyklá, přičemž úroveň této péče nesmí být menší než přiměřená.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí, že bude takové informace užívat pouze za účelem plnění svých příslušných povinností vyplývajících z této Smlouvy. Pokud o to Zadavatel nebo CRO požádá, při dokončení Klinického hodnocení Zdravotnické zařízení/Zkoušející neprodleně vrátí tyto veškeré Důvěrné informace Zadavateli (kromě položek požadovaných dle článku 3.7 výše - Uchování/Převod Evidence týkající se Studie prováděné na Pracovišti).

Povinnosti zachování mlčenlivosti se nevztahují na:

Informace, které byly zveřejněny nebo se staly veřejně dostupnými bez pochybení Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího nebo jakéhokoliv zaměstnance Zdravotnického zařízení.

Případy, kdy informace jsou Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu známy před jejich obdržetím od Zadavatele, jak dokazují písemné záznamy Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího.

Informace, které byly právoplatně získány od třetí strany, která je oprávněna je sdělit a jež tyto informace nezískala porušením práv Zadavatele nebo povinností mlčenlivosti vůči Zadavateli.

Informace, jejichž sdělení soudům příslušné jurisdikce nebo vládním orgánům je vyžadováno platnými předpisy/zákonů.

Informace, k jejichž sdělení Zadavatel udělí předchozí písemný souhlas.

Výsledky Studie, které jsou třetím stranám sděleny v souladu s ustanoveními článku 5.3 výše.

Lékařská mlčenlivost a ochrana osobních údajů

Aniž by byla dotčena obecná platnost článku 8.1 výše, Zdravotnické zařízení/Zkoušející bere speciálně na vědomí své povinnosti z tohoto článku vyplývající a souhlasí, že bude jednat v souladu se všemi platnými právními předpisy České republiky o ochraně soukromí souvisejícími s lékařskou mlčenlivostí a ochranou osobních údajů identifikujících jednotlivce, včetně, nikoliv však výlučně,

European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data and Act No. 101/2000 Coll., on Personal Data Protection, as amended. The Institution/Investigator shall ensure that all Study Personnel will in particular observe any such disciplines or obligations valid on the territory of the Czech Republic specifically brought to the attention of the Institution/Investigator by CRO or the Sponsor, which are inherent in compliance with such Privacy Regulations of the Czech Republic.

For the duration of the Study and after its termination, the Investigator, Institution, Sponsor, and CRO shall take adequate measures to protect any personal data and information of Qualified Study Subjects pursuant to applicable laws of the Czech Republic.

9 INTELLECTUAL PROPERTY

9.1 Ownership

9.1.1 The Study Results, shall, without further remuneration for Institution and/or Investigator, be the property of the Sponsor and Sponsor shall be free to utilize the Study Results in any way it deems appropriate, subject to and in accordance with Section 5.3 and any and all Applicable Regulations/Law.

9.2 Disclosure

9.2.1 The Institution/Investigator shall promptly disclose to the Sponsor, in writing, any Study Results.

9.3 Cooperation

9.3.1 The Institution/Investigator shall take all such actions throughout the term of this Agreement and thereafter as shall be necessary in order to ensure that the Study Results may be vested free of encumbrance in the Sponsor in accordance with Section 9.1.1 above. The Institution/Investigator shall further cooperate with the Sponsor, at the Sponsor's expense, by promptly executing any documents or carrying out any acts that may be required to vest the rights in or to Study Results in the Sponsor and otherwise to enable the Sponsor fully to protect its intellectual property.

9.4 Background Rights

9.4.1 For the avoidance of doubt all intellectual property rights and rights of a similar nature

ustanovení Směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 o ochraně osobních údajů v souvislosti se zpracováním osobních údajů a volným pohybem těchto údajů a zákon č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů. Zdravotnické zařízení/Zkoušející zajistí, že všichni pracovníci Studie budou zejména dodržovat všechna taková pravidla nebo povinnosti platná na území České republiky, na které CRO nebo Zadavatel speciálně upozorní Zdravotnické zařízení/Zkoušejícího, a které jsou v souladu s právními předpisy o ochraně soukromí České republiky podstatné.

Zkoušející, zdravotnické zařízení, zadavatel i CRO jsou povinni v průběhu studie i po jejím ukončení dbát podle příslušných právních předpisů ČR o ochranu osobních dat a informací o osobních poměrech subjektů hodnocení zařazených do studie.

DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ

Vlastnictví

Výsledky Studie budou bez další odměny pro Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušejícího majetkem Zadavatele a Zadavatel bude moci využít výsledky Studie způsobem, který uzná podle článku 5.3 a jakýchkoli a veškerých platných předpisů/zákonů a v souladu s nimi za vhodný.

Sdělení

Zdravotnické zařízení/Zkoušející neprodleně písemně sdělí jakékoli výsledky Studie Zadavateli.

Součinnost

Zdravotnické zařízení/Zkoušející vykoná v průběhu trvání Smlouvy i poté veškeré takové kroky, které budou nezbytné za účelem zajištění, že výsledky Studie budou moci být Zadavateli svěřeny bez zatížení v souladu s článkem 9.1.1 výše. Zkoušející/Zdravotnické zařízení bude dále se Zadavatelem spolupracovat na účet Zadavatele a to tak, že neprodleně podepíše jakékoliv dokumenty nebo uskuteční jakékoliv úkony, které mohou být vyžadovány za účelem udělení práv k výsledkům Studie Zadavateli či jiným způsobem, aby umožnil Zadavateli plně chránit práva duševního vlastnictví.

Další práva

Za účelem vyloučení pochybností všechna práva duševního vlastnictví a práva podobné

owned by or licensed to the Institution/Investigator or Sponsor prior to the date of this Agreement shall remain that Party's property.

10 TERM AND TERMINATION

10.1 Term

- 10.1.1 This Agreement enters into force and takes effect on the date of its signature by all contractual parties, and shall remain valid and enforceable until completion of the Study, closeout of the Site, and completion of the obligations of the Parties under this Agreement including without limitation receipt by Sponsor or its designee of all Study data and resolution of all corresponding queries in a form acceptable to Sponsor ("Completion"), at the anticipated term of *approximately last quarter of year 2017* (considering the "last patient last visit" day scheduled for the month of August 2017), or at earlier termination in accordance with this Section 10, provided only if, consistently with the Sponsor's decision (and as stated above in this paragraph 10.1.1), all pending matters in connection with Study and relevant to the terms and condition of this Agreement are considered resolved.

10.2 Termination by Institution

- 10.2.1 The Institution/Investigator may upon written notice to Sponsor, terminate the Study by notice in writing at any time with immediate effect, if in the Investigator's reasonable discretion termination is required to protect Qualified Study Subject safety, e.g., because of the occurrence of an unexpected or Serious Adverse Event.
- 10.2.2 The Institution may upon thirty (30) days' written notice to Sponsor terminate the Study by notice in writing at any time with immediate effect if Sponsor commits a material breach of this Agreement and has not remedied that breach (if remediable) within thirty (30) days of receipt of written notice. Such notice from the Institution shall require remedy and shall specify the breach complained of.

10.3 Termination by Sponsor

povahy, která jsou před datem uzavření této Smlouvy vlastněna Zdravotnickým zařízením/Zkoušejícím nebo Zadavatelem a na něž má Zdravotnické zařízení/Zkoušející či Zadavatel před datem uzavření této Smlouvy licenci, zůstanou ve vlastnictví příslušné strany.

DOBA TRVÁNÍ SMLOUVY A UKONČENÍ SMLOUVY

Doba trvání Smlouvy

Tato Smlouva vstoupí v platnost a účinnost dnem jejího podpisu všemi smluvními stranami a zůstane platná a účinná až do okamžiku dokončení Studie, ukončení aktivit spojených s touto Studií na Pracovišti a splnění povinností Stran vyplývajících z této Smlouvy, mimo jiné včetně přijetí všech dat ze Studie Zadavatelem nebo subjektem jím pověřeným a vyřešení všech příslušných dotazů ve formě přijatelné pro Zadavatele (dále jen „Dokončení“), což se očekává v termínu *přibližně do konce roku 2017* (s ohledem na den „poslení návštěvy poseleného pacienta“, který je vypsán v měsíci srpnu 2017), nebo do okamžiku dřívějšího ukončení Studie v souladu s tímto článkem 10, a to pouze za předpokladu, že, v souladu se stanoviskem Zadavatele (a za podmínek popsanych výše v tomto odstavci 10.1.1), budou všechny přetrvávající nejasnosti a otázky související se Studií a podstatné z hlediska podmínek a ustanovení dle této Smlouvy považovány za vyřešené.

Ukončení Zdravotnickým zařízením

Zdravotnické zařízení/Zkoušející může po písemném upozornění Zadavatele Studií kdykoliv ukončit písemnou výpovědí s okamžitou účinností, pokud je na základě rozumného uvážení Zkoušejícího takové ukončení vyžadováno za účelem ochrany bezpečnosti způsobilých studijních subjektů, např. z důvodu vzniku neočekávané nebo závažné nežádoucí příhody.

Zdravotnické zařízení může po uplynutí třiceti (30) dní od písemného upozornění Zadavatele Studií kdykoliv ukončit písemnou výpovědí s okamžitou účinností, jestliže se Zadavatel dopustí podstatného porušení této Smlouvy a neprovede nápravu tohoto porušení (pokud je napravitelné) ve lhůtě třiceti (30) dní od obdržení písemné výzvy. Tato výzva Zdravotnického zařízení bude vyžadovat nápravu a bude obsahovat popis vytykaného porušení.

Ukončení Zadavatelem

Tripartite Contract - Czech

- 10.3.1 Sponsor may terminate the Study prior to completion by providing written notice to the Institution/Investigator with immediate effect for any of the following reasons:
- 10.3.1.1 Sponsor chooses to terminate the Study for any reason.
- 10.3.1.2 Notification by a Regulatory Authority to the Sponsor to terminate the Study.
- 10.3.1.3 Without prejudice to the generality of the rights of Sponsor under Section 10.3.1.1 of this Agreement, the Institution/Investigator acknowledges that the Study forms part of a multi-centre clinical trial and that the Study may be terminated by Sponsor prior to recruitment of the number of Qualified Study Subjects stated in the Protocol or Appendix 1 to this Agreement.
- 10.3.1.4 Determination by the Sponsor in collaboration with CRO that the Institution, after reasonable opportunity, is unable for any reason, to satisfactorily perform the Study as required in the Protocol and this Agreement.
- 10.3.1.5 Upon CRO's thirty (30) day written to Institution, in the event that the Institution commits a breach of this Agreement and has not remedied that breach (if remediable) within such thirty (30) day notice period. Such notice from CRO shall require remedy and shall specify the breach complained of.
- 10.3.1.6 In the event of a non remediable breach under the circumstances set out in Section 6.2.1 above.
- 10.3.1.7 Termination is required to protect Qualified Study Subject safety, e.g., because of the occurrence of an unexpected or Serious Adverse Event.
- 10.4 Reasons for Termination
- 10.4.1 In the event that Sponsor wishes to exercise its right to terminate this Study based on Sections 10.3.1.1 or 10.3.1.2 above, written notice of its/their decision to exercise such right shall be given to the Institution by registered mail, overnight courier, or fax with immediate effect.
- 10.5 Termination of this Agreement
- 10.5.1 In the event that the Study is terminated then this Agreement shall automatically terminate with immediate effect.
- Zadavatel může svým vlastním jménem ukončit Klinickou studii před jejím dokončením doručením písemné výpovědi Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu s okamžitou účinností pro kterýkoliv z následujících důvodů:
- Zadavatel se rozhodne ukončit Studii z jakéhokoliv důvodu.
- Výzva Kontrolního úřadu k ukončení Studie adresovaná Zadavateli.
- Aniž by byla dotčena obecná platnost práv Zadavatele dle článku 10.3.1.1 této Smlouvy, Zdravotnické zařízení/Zkoušející bere na vědomí, že Studie tvoří součást multicentrického klinického hodnocení a že Studie může být Zadavatelem ukončena před nábořem takového počtu Způsobilých studijních subjektů, který je uveden v Protokolu nebo příloze č. 1 této Smlouvy.
- Rozhodnutí Zadavatele ve spolupráci s CRO, že Zkoušející, přestože mu byla dána dostatečná možnost, není z jakéhokoliv důvodu schopen uspokojivě provést Studii tak, jak požaduje Protokol a tato Smlouva.
- V případě, že po uplynutí třiceti (30) dní od výzvy Zdravotnickému zařízení CRO Zdravotnické zařízení poruší tuto Smlouvu a dosud toto porušení nenapravilo (pokud je napravitelné) ve lhůtě těchto třiceti (30) dní, Tato výzva CRO bude vyžadovat nápravu a bude obsahovat popis vytýkaného porušení.
- V případě nenapravitelného porušení podmínek Smlouvy. Dle okolností stanovených v článku 6.2.1 výše.
- Ukončení se vyžaduje s ohledem na bezpečnost způsobilého studijního subjektu, např. kvůli výskytu neočekávané nebo závažné nežádoucí příhody.
- Důvody k Ukončení
- V případě, že Zadavatel hodlá uplatnit svým jménem nebo jménem Zadavatele svá práva na ukončení Studie na základě článků 10.3.1.1 nebo 10.3.1.2 výše, doručí Zdravotnickému zařízení písemné oznámení o svém rozhodnutí uplatnit tato práva, a to doporučenou poštou, expresní kurýrní službou nebo faxem, s okamžitou účinností.
- Ukončení této Smlouvy
- V případě, že dojde k ukončení Studie, pak tato Smlouva bude automaticky ukončena s okamžitou účinností.

10.6 Obligations of the Institution/Investigator after Termination

- 10.6.1 Immediately upon receipt of a notice of termination, the Institution shall ensure Investigator shall stop entering potential Qualified Study Subjects into the Study and shall cease conducting procedures, to the extent medically and ethically permissible, on Qualified Study Subjects already entered into the Study.
- 10.6.2 In the event of early termination of this Agreement by the Sponsor pursuant to Sections 10.3.1.1 and 10.3.1.2 above, and subject to an obligation on the Institution to mitigate any loss, Sponsor shall pay all costs of Institution/Investigator incurred and falling due for payment up to the date of termination, and also all non-cancellable expenditures of Institution/Investigator falling due for payment after the date of termination which arise from commitments reasonably and necessarily incurred by the Institution/Investigator for the performance of the Study prior to the date of notice of termination, and agreed upon with the Sponsor. No further compensation shall be payable to Institution/Investigator.
- 10.6.3 Promptly upon Completion or termination of this Agreement for any reason, the Institution/Investigator will furnish to Sponsor or its designee all CRFs, either completed or uncompleted, up to the effective date of termination, as well as all devices, equipment and Sponsor materials that were furnished to the Institution/Investigator in connection with the performance of the Study, whether the same are in the Institution/Investigator's actual possession or under its control. Confidential Information and materials will be returned, at Sponsor's instruction, to Sponsor, except for record copies or samples which the Institution/Investigator is required by Applicable Regulations/Law to retain, including records of: (i) the receipt of shipments of Investigational Product; (ii) the disposition of Investigational Product, including dates, quantity and use by subject; and (iii) returns of Investigational Product. Within thirty (30) days of termination of this Agreement or completion of the Study (whichever comes first), Investigator will submit a final written report of the Study to Sponsor.

Povinnosti Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího po ukončení Klinického hodnocení

Po obdržení výpovědi Zdravotnické zařízení zajistí, aby Zkoušející neprodleně ukončil zařazování potenciálních způsobilých studijních subjektů do Studie a ukončí provádění procedur u způsobilých studijních subjektů, kteří se již Studie účastní, v rozsahu, jenž je z lékařského a etického hlediska přípustný.

V případě předčasného ukončení této Smlouvy Zadavatelem dle článků 10.3.1.1 a 10.3.1.2 výše a v závislosti na povinnosti Zdravotnického zařízení zmírnit jakoukoliv ztrátu, Zadavatel uhradí všechny náklady Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího, které vznikly a staly se k datu ukončení Smlouvy splatnými a rovněž všechny nezrušitelné výdaje Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího, které se stanou splatnými po datu ukončení této Smlouvy a které vyplývají ze závazků, jenž byly Zdravotnickým zařízením/Zkoušejícím při provádění Studie důvodně a nezbytně plněny před datem ukončení a které byly dohodnuty se Zadavatelem. Na žádnou další kompenzaci nemá Zdravotnické zařízení/ zkoušející nárok.

Okamžitě po dokončení nebo ukončení této Smlouvy z jakéhokoli důvodu předá Zdravotnické zařízení/Zkoušející Zadavateli nebo osobě jím pověřené všechny formuláře CRF, vyplněné či nevyplněné, až do data účinnosti ukončení, a také všechny nástroje, vybavení a materiály Zadavatele, které byly poskytnuty Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu v souvislosti s prováděním Studie, ať již jsou ve skutečném držení nebo pod kontrolou Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího. Důvěrné informace a materiály budou Zadavateli vráceny dle pokynu Zadavatele, s výjimkou kopií záznamů nebo vzorků, které si Zdravotnické zařízení/Zkoušející musí podle příslušných předpisů/zákona ponechat, včetně záznamů o: (i) přijetí zásilek hodnoceného léčiva; (ii) výdejích hodnoceného léčiva, včetně dat, množství a použití subjektem hodnocení; a (iii) vrácení hodnoceného léčiva. Do třiceti (30) dnů od ukončení této Smlouvy nebo dokončení Studie (podle toho, k čemu dojde dříve) Zkoušející předloží Zadavateli závěrečnou písemnou zprávu o Studii.

11 DEBARMENT CERTIFICATION

POTVRZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VYLOUČENÍ Z PŮSOBNÍ VE FARMACEUTICKÉM PRŮMYSLU

11.1 Representation

Prohlášení

11.1.1 The Institution represents that it has never been, and, to the best of its knowledge, its employees (including the Investigator) who will be rendering services to the Sponsor have never been:

11.1.1.1 debarred or convicted of a crime for which a person can be debarred under any Applicable Regulations/Law;

11.1.1.2 threatened to be debarred or indicted for a crime or otherwise engaged in conduct for which a person can be debarred under Applicable_Regulations/Law; or

11.1.1.3 Disciplined by and/or banned by a Regulatory body from carrying out clinical trials.

11.2 Notification of Debarment

11.2.1 The Institution/Investigator agree that they shall notify the Sponsor in the event of any such debarment, conviction, threat or indictment.

11.3 Not to Employ

11.3.1 During the term of this Agreement, the Institution agrees not to employ or otherwise engage any individual who will be rendering services to Sponsor who has been debarred or convicted of a crime for which a person can be debarred.

11.3.2 The Sponsor/CRO hereby agrees not to execute any other agreement with any other Institution employee in connection with this Study.

11.4 Certification

11.4.1 Upon written request by Sponsor or CRO, the Institution shall certify to Sponsor in writing the Institution's compliance with the foregoing provisions.

12 INDEMNIFICATION AND INSURANCE

12.1 Sponsor Indemnification

12.1.1 Sponsor agrees to indemnify, defend, and hold harmless Institution, its trustees, officers, employees, staff, subcontractors, agents, and

Zdravotnické zařízení prohlašuje, že ono ani, pokud mu taková skutečnost může být při vynaložení přiměřeného úsilí známa, jeho zaměstnanci (včetně Zkoušejícího), kteří budou poskytovat služby Zadavatelí, nikdy nebyli:

vyločen/vyloučení z působení ve farmaceutickém průmyslu nebo odsouzení za trestný čin, v důsledku něhož může být osoba vyloučena z působení ve farmaceutickém průmyslu platných předpisů/zákonů;

mu/jim nehrozilo vyloučení z působení ve farmaceutickém průmyslu nebo obvinění z trestného činu, ani nebyli jinak účastní jednání, pro které jednotlivec může být dle platných předpisů/zákonů vyloučen; nebo

potrestán/i Kontrolním úřadem nebo vyloučení Kontrolním úřadem z provádění klinických hodnocení.

Oznámení o vyloučení z působení ve farmaceutickém průmyslu

Zdravotnické zařízení/Zkoušející souhlasí, že budou informovat Zadavatele v případě takového vyloučení, obvinění, odsouzení či jejich hrozby.

Závazek nezaměstnávat

Během trvání této Smlouvy se Zdravotnické zařízení zavazuje, že nezaměstná či jinak smluvně nezaváže jednotlivce, který bude poskytovat služby Zadavatele, který byl vyloučen z působení ve farmaceutickém průmyslu nebo odsouzen pro trestný čin, následkem něhož může dojít k vyloučení jednotlivce.

Zadavatel/CRO se tímto zavazuje, že v souvislosti s touto Studii neuzavře žádnou jinou smlouvu s žádným zaměstnancem Zdravotnického zařízení.

Potvrzení

Na základě písemné žádosti Zadavatele nebo CRO Zdravotnické zařízení poskytne Zadavatel písemné potvrzení, že jedná v souladu s předchozími ustanoveními.

NÁHRADA ŠKODY A POJIŠTĚNÍ

Náhrada škody Zadavatelem

Zadavatel souhlasí s tím, že odškodní Zdravotnické zařízení, jeho zmocněnce, administrativní a vedoucí pracovníky,

Investigator ("Institution Indemnites") against any independent third party claim (each, a "Claim") arising out of (a) any theory of product liability concerning the Investigational Product; (b) any side-effect or adverse reaction, illness, or injury directly resulting from use of the Investigational Product in the Study; or (c) breach of this Agreement by a Sponsor Indemnitee (defined below). The foregoing indemnity will not apply to the extent a Claim arises out of (i) the negligence, omission, or willful misconduct of any Institution Indemnitee or (ii) the failure of any Institution Indemnitee to adhere to the terms of this Agreement, the Protocol or any written instructions from Sponsor or its designee or to comply with any applicable laws or governmental requirements.

12.2 Institution Indemnification

- 12.2.1 Institution agrees to indemnify, defend, and hold harmless the Sponsor, its directors, officers, employees, staff, and agents (the "Sponsor Indemnites") against any Claim arising out of the (a) negligence, omission, or willful misconduct of any Institution Indemnitee or (b) the failure of any Institution Indemnitee to adhere to the terms of this Agreement, the Protocol or any written instructions from the Sponsor or its designee or to comply with any applicable laws or governmental requirements.

12.3 Indemnification Procedure.

- 12.3.1 The Party or Parties seeking indemnification under this Article 12 shall (a) give written notice to the indemnifying Party within seven (7) days after (i) receiving any Claim or (ii) learning of any potential Claim; (b) permit the indemnifying Party to assume the defense and/or disposition of any such Claim or related litigation, provided that counsel selected by such indemnifying Party is reasonably acceptable to the Party or Parties seeking indemnification; and (c) cooperate with the indemnifying Party in all reasonable respects with regard to the defense of such Claim, with reasonable out-of-pocket costs of the Party or Parties seeking indemnification to be reimbursed by the indemnifying Party. The indemnifying Party under this Article 12 shall not enter into any settlement agreement with a claimant without

zaměstnance, provozní personál, subdodavatele, zástupce/jednatele a Zkoušejícího (dále jen „Odškodněné osoby Zdravotnického zařízení“), bude je hájit a zajistí, aby neutrpěli škodu v souvislosti s jakýmkoliv nároky nezávislých třetích stran (dále jednotlivě jen „Nárok“) vyplývajících z (a) nesplnění některé ze zásad týkajících se zodpovědnosti za Zkoušenou látku, (b) jakýchkoliv vedlejších účinků, nežádoucích reakcí, nemocí nebo zranění/újmů na zdraví, které vznikly v přímém důsledku užití Zkoušené látky ve Studii, nebo (c) porušení této Smlouvy Odškodněnou osobou Zadavatele (definovanou níže). Výše uvedené Odškodnění se neuplatní, pokud Nárok bude vyplývat z (i) nedbalosti, zanedbání nebo záměrného pochybení ze strany Odškodněné osoby Zdravotnického zařízení nebo (ii) nedodržení podmínek této Smlouvy, Protokolu či jakýchkoli písemných pokynů Zadavatele nebo jím určených osob nebo nedodržení jakýchkoli platných zákonů nebo vládních požadavků Odškodněnou osobou Zdravotnického zařízení.

Náhrada škody zdravotnickým zařízením

Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že odškodní zadavatele, jeho ředitele, úředníky, zaměstnance, pracovníky a jednatele (dále jen „Odškodněné osoby Zadavatele“) a bude je hájit a zajistí, aby neutrpěli škodu v souvislosti s jakýmkoli nárokem vyplývajícím z (a) nedbalosti, zanedbání nebo záměrného pochybení odškodněné osoby zdravotnického zařízení nebo (b) nedodržení podmínek této Smlouvy, Protokolu či jakýchkoli písemných pokynů Zadavatele nebo jím určených osob nebo nedodržení jakýchkoli platných zákonů nebo vládních požadavků Odškodněnou osobou Zdravotnického zařízení.

Postup odškodnění.

Strana nebo strany, které žádají o odškodnění podle tohoto článku 12 zašlou (a) písemné oznámení odškodňující straně do sedmi (7) dnů (i) od obdržení jakéhokoli nároku nebo (ii) od doby, kdy se dozví o jakémkoli potenciálním nároku; (b) povolí odškodňující straně převzít obhajobu a/nebo urovnání jakéhokoli takového nároku nebo s ním souvisejícího soudního sporu - za předpokladu, že právní zástupce zvolený takovou odškodňující stranou je pro stranu nebo strany žádající odškodnění důvodně přijatelný; a (c) bude spolupracovat s odškodňující stranou ve všech odůvodněných aspektech v souvislosti s obhajobou proti takovému nároku, přičemž odškodňující strana uhradí přiměřené náklady, které vznikly straně nebo stranám. Odškodňující strana podle tohoto článku 12 neuzavře žádnou dohodu o

the prior written permission of the Party or Parties seeking indemnification, which permission shall not be unreasonably withheld.

- 12.4 For the avoidance of doubt CRO shall not provide any indemnification on CRO's own account to the Institution/Investigator or any of their servants or agents.

12.5 Insurance

- 12.5.1 The Institution shall maintain the level of insurance required by Applicable Regulations/Law. Upon request by Sponsor or CRO, the Institution/Investigator shall present a certificate of insurance showing that such insurance is in place. The Institution declares that in accordance with §.45 par.2 (n) of Act No. 372/2011 Coll., On Medical Services, it has an existing insurance policy covering Institution's liability for the medical services supplied, and that such insurance coverage will be effective throughout the duration of the Institution's participation in the Study. The Institution will not make arrangements for any Clinical Trial-related insurance coverage in connection with this Agreement. In accordance with the Act On Medical Services, it is a Sponsor's obligation to arrange for such insurance coverage of a Clinical Trial.

- 12.5.2 The Parties to the Agreement acknowledge that the Sponsor is responsible for injury to health of the trial subjects caused by the specific nature of the Investigational Product. The Sponsor represents and warrants that in accordance with Section 52 of Drug Act No. 378/2007, as amended, it has taken out a third-party insurance policy covering the Investigator and the Sponsor over the whole Study period; this insurance policy is designed to provide, *inter alia*, compensation in the event of a Study Subject's death or an injury to a Study Subject as a result of the conducting of the Study. A copy of the insurance of the Investigator and the Sponsor forms Appendix 2 to this agreement.

12.6 Disclaimer

- 12.6.1 The Institution/Investigator acknowledges that the Sponsor has engaged CRO to manage the Study. CRO has performed no independent research or analysis regarding the safety or efficacy of the Investigational Product, materials or treatment procedures that are to be administered pursuant to the Study and therefore CRO makes no warranties, expressed or implied concerning the Investigational Product, materials, treatment procedures, results to be obtained in

vyrovnání s osobou uplatňující nárok bez předchozího písemného svolení strany nebo stran žádajících o odškodnění; takové svolení nebude neodůvodněně odmítnuto.

Aby se předešlo pochybám, CRO neposkytne sama od sebe zdravotnickému zařízení/zkoušejícímu ani jejich pracovníkům či zmocněncům žádné odškodnění.

Pojištění

Zdravotnické zařízení bude udržovat pojištění ve výši vyžadované platnými Právními předpisy. Zdravotnické zařízení/Zkoušející předloží na žádost zadavatele nebo CRO osvědčení o pojištění. Zdravotnické zařízení prohlašuje, že v souladu s § 45, odstavcem 2, písmenem n zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách má a může doložit existující pojištění, které pokrývá odpovědnost Zdravotnického zařízení za poskytované zdravotní služby. Pojistné krytí bude účinné po celou dobu poskytování zdravotních služeb Zdravotnickým zařízením ve Studii. Zdravotnické zařízení neuzavře v souvislosti s touto Smlouvou žádné pojištění týkající se klinického hodnocení. V souladu se zákonem o zdravotních službách připadá povinnost uzavřít takové pojištění klinického hodnocení na Zadavatele.

Smluvní strany berou na vědomí, že Zadavatel odpovídá za škody na zdraví subjektů hodnocení způsobené zvláštní povahou hodnoceného léčiva. Zadavatel prohlašuje, že v souladu s ust. §52 zák. č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, zajistil na celou dobu provádění klinického hodnocení pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele, jehož prostřednictvím je zajištěno i odškodnění v případě smrti subjektu hodnocení nebo v případě škody vzniklé na zdraví subjektu hodnocení v důsledku provádění klinického hodnocení.

Kopie potvrzení o pojištění Zkoušejícího a Zadavatele je přílohou č. 2 této Smlouvy.

Odmítnutí odpovědnosti

Zdravotnické zařízení/Zkoušející bere na vědomí, že Zadavatel smluvně zavázal CRO k řízení Studie. CRO neuskutečnila žádný nezávislý výzkum nebo analýzu týkající se Hodnoceného léčiva, materiálů nebo léčebných postupů, které mají být uskutečněny dle Studie, a proto CRO neposkytuje žádné výslovné či skryté záruky týkající se Hodnoceného léčiva, materiálů, léčebných postupů a výsledků, které mohou být získány v souvislosti s podáváním Hodnoceného léčiva nebo vhodnosti

administering the Investigational Product, or the Investigational Product's fitness for any particular purpose.

13 INSTITUTION AND INVESTIGATOR COMPENSATION

13.1 Payments

13.1.1 CRO shall pay on a per Qualified Study Subject basis for each Satisfactorily Completed Case (as defined in Section 13.1.2 below) in accordance with Appendix 1 to this Agreement. The Institution/Investigator shall ensure that such invoices are sent to CRO within ninety (90) days of the expense being incurred.

13.1.2 A "Satisfactorily Completed Case" shall be one in which a patient is a Qualified Study Subject, has completed the specified Study period, and has been evaluated in accordance with the Protocol. If a Qualified Study Subject is discontinued for reasons stipulated in the Protocol, the Institution/Investigator shall be paid a prorated rate for work completed in accordance with Appendix 1.

13.1.3 Payments under Section 13.1.1 above will be made within ninety (90) days following receipt by CRO of the CRF completed in accordance with Section 5.2 above. Final payment will not be made by CRO until all queries are resolved.

13.1.4 Payment should be made payable to:

Beneficiary name:
University Hospital Brno
Beneficiary address:
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic
Business Registration No:
65269705
VAT ID No.:
CZ65269705
IBAN for payments in CZK:
CZ5501000000000071234621
SWIFT:
KOMBCZP
Variable symbol:
11672015 (or invoice Nr.)

Bank name:
Komerční banka, a.s., branch Brno-město
Bank address:
náměstí Svobody 21,
631 31 Brno, Czech Republic

(hereinafter called the "Payee").

Hodnoceného léčiva pro jakýkoliv konkrétní účel.

ODMĚNA ZDRAVOTNICKÉHO ZAŘÍZENÍ A ZKOUŠEJÍCÍHO

Platby

CRO bude uskutečňovat platby jednotlivě za každý způsobilý studijní subjekt, a to za každý Úspěšně dokončený případ (který je definován v článku 13.1.2 níže) v souladu s Přílohou č. 1 této Smlouvy.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející zajistí, aby byly všechny tyto faktury zaslány CRO do devadesáti (90) dní od vzniku nákladu.

„Úspěšně dokončený případ“ je případ, v němž pacientem je Způsobilý studijní subjekt, který dokončí dobu určenou pro Studii a byl v souladu s Protokolem zhodnocen. Pokud způsobilý studijní subjekt ve Studii nepokračuje z důvodů uvedených v Protokolu, bude Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu uhrazen poměrný podíl za dokončenou práci v souladu s Přílohou č. 1.

Platby dle článku 13.1.1 výše budou uskutečněny ve lhůtě devadesáti (90) dní ode dne, kdy CRO obdrží Záznam subjektu hodnocení vyplněný v souladu s článkem 5.2 výše. CRO konečnou platbu uskuteční, až budou vyřešeny všechny dotazy a nejasnosti s ohledem na údaje v záznamech subjektů hodnocení.

Odměna bude vyplácena:

Jméno/název příjemce:
Fakultní nemocnice Brno
Adresa příjemce:
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika
IČ:
65269705
DIČ:
CZ65269705
IBAN pro platby v Kč:
CZ5501000000000071234621
SWIFT:
KOMBCZP
Variabilní symbol:
11672015 (nebo číslo faktury)

Název banky:
Komerční banka, a.s., pobočka Brno-město
Adresa banky:
náměstí Svobody 21,
631 31 Brno, Česká republika

(dále jen „Příjemce platby“).

The Institution acknowledges and agrees that the Payee is the proper payee under this Agreement. If the Institution wishes to be paid via bank transfer it must complete the Beneficiary Form attached at Appendix 3 hereto.

Billing address (invoice should be issued on):

Shire Human Genetic Therapies, Inc
c/o ICON Clinical Research Limited
South County Business Park,
Leopardstown,
Dublin 18,
Ireland

VAT ID#: IE 8201978R

13.1.5 In the event that Institution incurs an expense that is subject to VAT, Institution shall take necessary steps to recover the VAT and pass through for payment any VAT that could not be recovered. All other taxes are included in the sums stated in Appendix 1.

13.1.6 For the avoidance of doubt all international bank-to-bank wire transfers of the payments shall be made with SHA disposition, hence the payer's bank fees are billed to the payer, while the payee's bank fees as well as fees of intermediary banks are billed to the payee.

13.2 Non-Payment

13.2.1 Unless otherwise agreed in writing CRO shall make no payment for patients whom the Investigator entered into the Study in violation of the Protocol (i.e., the patient is not a Qualified Study Subject).

13.2.2 Unless otherwise agreed in writing, no payments shall be made by CRO in relation to Qualified Study Subjects with respect to whom violations of the Protocol have occurred, either for visits at which Protocol variations occurred or for any subsequent visits.

13.3 Return of Funds Upon Early Termination

13.3.1 If the Study is discontinued for any reason it is agreed that the amounts paid or payable under this Section 13 shall be prorated based on actual work duly performed pursuant to the Protocol in accordance with Appendix 1 to this

Zdravotnické zařízení/Zkoušející bere na vědomí a souhlasí, že Příjemce platby je řádným příjemcem platby dle této Smlouvy. Pokud si Zdravotnické zařízení přeje, aby mu platby byly poukazovány bankovním převodem, musí vyplnit formulář Bankovní detaily příjemce, který tvoří Přílohu č. 3 této Smlouvy.

Fakturační adresa bude vystavena na plátce:

Shire Human Genetic Therapies, Inc
c/o ICON Clinical Research Limited
South County Business Park,
Leopardstown,
Dublin 18,
Irsko

DIČ: IE 8201978R

V případě, že Zdravotnickému zařízení vzniknou náklady podléhající DPH, Zdravotnické zařízení učiní přiměřené kroky ke znovunabytí tohoto DPH a požádá si o proplacení pouze toho DPH, které nebylo schopné znovu nabýt. Veškeré ostatní daně jsou zahrnuty v částkách uvedených v příloze 1.

Za účelem vyloučení pochybností budou všechny mezibankovní bezhotovostní převody zadávány s SHA dispozicí, na základě které plátce hradí poplatky banky plátce, zatímco příjemce hradí poplatky banky příjemce, popř. zprostředkujících bank.

Neuskutečnění platby

Pokud není písemně dohodnuto jinak, CRO neuskuteční žádnou platbu za pacienty, které Zkoušející zařadil do Studie porušením Protokolu (tj., pacienty, kteří nejsou Způsobilým studijním subjektem).

Pokud není písemně dohodnuto jinak, CRO neuskuteční žádnou platbu týkající se způsobilých studijních subjektů, v souvislosti s nimiž došlo k porušení Protokolu, buď při vizitách, během nichž v Protokolu vznikly odchylky nebo při jakýchkoliv následných vizitách.

Vrácení finančních prostředků v případě předčasného Ukončení

Pro případ, že je Studie z jakéhokoliv důvodu přerušena, se smluvní strany dohodly, že částky hrazené nebo k uhrazení dle článku 13 budou stanoveny poměrně na základě skutečně řádně vykonané práce dle Protokolu

Agreement. Any funds not due under this calculation, but already paid, shall be returned to CRO, within thirty (30) days of the date of termination of the Study.

13.4 Pass-through Costs

- 13.4.1 CRO agrees to pay the pass-through costs set out in Appendix 1 upon provision of an invoice and of adequate written evidence from the Institution of the expenses incurred, provided that Institution provides CRO with such written evidence within ninety (90) days of the cost being incurred.

13.5 All costs

- 13.5.1 The payments listed above and more fully described in Appendix 1 represent all Study costs, and no other moneys shall be payable upon termination or otherwise, unless amended by means of a written amendment signed by all Parties hereto.

13.6 Budget Non-Disclosure

- 13.6.1 To the extent possible under the Applicable Regulations/Laws and other applicable law, the Institution shall consider all budget information as confidential and shall discuss such information exclusively with CRO and/or the Sponsor. Any discussion of this Agreement or its budget terms by the Institution/Investigator with any third party may be treated by Sponsor as an irremediable breach for the purposes of Section 10.3.1.5 above, unless such disclosure is required under applicable law or under an order issued by a Regulatory Authority.

- 13.7 All Invoices pertaining to the Study should be addressed to:**

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
c/o ICON Clinical Research Limited
Investigator Payments Group
Study ref# 238/182, Site ref# 013

South County Business Park,
Leopardstown,
Dublin 18,
Ireland

- 13.8 The invoices shall be issued by the Institution upon receipt of the announcement provided by

v souladu s Přílohou č. 1 této Smlouvy. Jakékoliv finanční prostředky, které dle této kalkulace nejsou splatné, ale byly již zaplacené, budou CRO vráceny ve lhůtě (30) dní od data ukončení Studie.

Průběžné náklady

CRO souhlasí, že bude hradit průběžně vzniklé náklady stanovené v příloze č. 1 na základě předložení faktury a adekvátního písemného dokladu ze strany Zdravotnického zařízení, prokazujícího vznik účtovaných nákladů, a to za předpokladu, že CRO obdrží od Zdravotnického zařízení odpovídající písemné doklady o vzniku nákladů do devadesáti (90) dní od vzniku těchto nákladů.

Veškeré náklady

Platby uvedené výše, které jsou přesněji popsány v Příloze č. 1, představují veškeré náklady související s Klinickým hodnocením a žádné další finanční prostředky nebudou hrazeny po jeho ukončení ani jinak, pokud nebude stanoveno dodatkem k této smlouvě, podepsaném všemi Stranami.

Nezveřejnění rozpočtu

V rozsahu přípustném dle platných předpisů/zákonů bude Zdravotnické zařízení/Zkoušející považovat veškeré informace o rozpočtu za důvěrné a tyto informace projedná výhradně se CRO a/nebo Zadavatelem. Jakékoliv projednání této Smlouvy nebo podmínek rozpočtu Zdravotnickým zařízením/Zkoušejícím a jakoukoliv třetí stranou může být Zadavatelem považováno pro účely článku 10.3.1.5 výše za nenapravitelné porušení, s výjimkou případů, kde povinnost zveřejnění stanoví platné předpisy/zákony nebo nařízení příslušného kontrolního orgánu.

Veškeré faktury týkající se Studie musí být zaslány na adresu:

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
c/o ICON Clinical Research Limited
Investigator Payments Group
Study ref# 238/182, Site ref# 013

South County Business Park,
Leopardstown,
Dublin 18,
Irsko

Faktury budou vystaveny Zdravotnickým zařízením na základě obdrženého oznámení,

the CRO / Sponsor with the list of items, which have been approved as eligible for invoicing and compensation (the Statement of Work). The invoice will be created within 15 days from the date of receipt of this notification by the Institution (which day is also regarded to be the date of taxable supply).

- 13.9 Invoices will not be processed unless they reference the Sponsor name, Protocol name, ICON study code, the Site number and Investigator. After receipt and verification, reimbursement for invoices will be included with the next regularly scheduled payment. In case of delayed (past due) payment the Institution is entitled to charge the late-payment (overdue) interest at a rate as set by law.

13.10 Fair Market Value.

The Parties acknowledge and agree that the compensation and support provided by Sponsor to Institution pursuant to this Agreement represents the fair market value for the services conducted by Institution, has been negotiated in an arms-length transaction, and has not been determined in a manner that takes into account the volume or value of any referrals or other business otherwise generated between Sponsor and Institution. Further, Investigator acknowledges that his/her judgment with respect to his/her advice to, and care of, each Qualified Study Subjects is not affected by the compensation Institution and/or he/she receives hereunder.

14 GENERAL PROVISIONS

14.1 Assignment

- 14.1.1 The Institution/Investigator may not assign its/his or her rights and/or delegate its/his or her obligations under this Agreement without the prior written consent of Sponsor, which consent shall not be unreasonably withheld. Sponsor shall have the power to assign this Agreement without the Institution/Investigator's consent, but shall notify the Institution/Investigator of this assignment in writing.

14.2 Waiver

- 14.2.1 A waiver by either Party of any term or condition of this Agreement in any instance shall not be deemed or construed to be a waiver of such term or condition for any similar instance in the future or any subsequent breach hereof. All rights, remedies, undertakings, obligations and agreements contained in this Agreement are cumulative and none of them shall be a limitation of any

které poskytne CRO / Zadavatel a které obsahuje seznam poček odsouhlasených k fakturaci a úhradě (Sdělení o vykonané práci) Faktura bude vyhotovena do 15 dnů od doručení toto oznámení Zdravotnickému zařízení (tento den bude rovněž považován za datum uskutečnění zdanitelného plnění).

Pokud nebudou faktury uvádět označení Zadavatele, číslo protokolu, studijní kód ICONu, číslo řešitelského centra a jméno Zkoušejícího, nebudou zpracovány. Po přijetí a ověření bude faktura proplacena v následující pravidelně plánovaný den platby. V případě pozdní úhrady je Zdravotnické zařízení oprávněno účtovat úrok z prodlení v zákonné výši.

Přiměřená tržní hodnota.

Strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že úhrada a podpora, kterou bude Zadavatel poskytovat Zdravotnickému zařízení v souladu s touto Smlouvou, bude představovat přiměřenou tržní hodnotu služeb vykonaných Zdravotnickým zařízením, která byla dojednána jako objektivní transakce a nebyla stanovena způsobem, který by bral v úvahu objem nebo hodnotu jakéhokoli doporučení nebo jiného obchodu jinak smlouveného mezi Zadavatelem a Zdravotnickým zařízením. Zkoušející dále bere na vědomí, že jeho úsudek týkající se jeho péče a rad poskytnutých každému způsobilému studijnímu subjektu není nijak ovlivněn úhradou, kterou Zdravotnické zařízení a/nebo subjekt za těchto podmínek obdrží.

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Postoupení

Zdravotnické zařízení/Zkoušející nesmí postoupit svá práva a/nebo převést své povinnosti vyplývající z této Smlouvy bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele, přičemž jeho udělení nebude bezdůvodně zamítnuto. Zadavatel je oprávněn převést tuto Smlouvu bez souhlasu Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího, ovšem je povinen tento převod písemně oznámit Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu.

Vzdání se

Vzdání se některé podmínky této Smlouvy kteroukoliv stranou v jakémkoliv případě nebude považováno za vzdání se této podmínky v jakémkoliv podobném případě v budoucnu či za následné porušení této Smlouvy. Veškerá práva, opravné prostředky, ujednání, povinnosti a dohody obsažené v této Smlouvě jsou kumulativní a neomezují žádný další opravný prostředek, právo, povinnost

other remedy, right, obligation, or agreement.

14.3 Notices

14.3.1 Notices under this Agreement shall be in writing and considered sufficient if delivered personally, sent by registered mail with return receipt, sent by recognized overnight courier service, or by telefax transmission, addressed as follows:

14.3.1.1 If to Sponsor

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Attn: Legal Department

14.3.1.2 If to the Institution/Investigator

Fakultní nemocnice Brno
(University Hospital Brno)
Jihlavská 20
625 00 Brno
Czech Republic

Attention: Director
Tel: +420 532 232 000

14.4 Severability

14.4.1 The invalidity or unenforceability of any provision of this Agreement shall in no way affect enforcement of any other provision of this Agreement.

14.5 Relationship of Parties

14.5.1 Nothing herein shall be construed as creating any association, partnership, joint venture, employment, or the relationship of principal and agent between the Parties, it being understood that the Institution/Investigator is an independent contractor, and neither Party has the authority to bind the other, nor the other's representatives, in any way.

14.6 Governing Law

14.6.1 This Agreement, and all disputes and/or claims arising under this Agreement, shall be interpreted and governed by the laws of Czech Republic, without regard to conflict of laws principles.
Pursuant to Section 558 (2) of the Civil Code, the Parties hereby explicitly exclude reliance on any business practices between them in

nebo dohodu.

Oznámení

Oznámení dle této Smlouvy budou učiněna písemně a budou považována za řádná, pokud budou doručena osobně, odeslána doporučenou poštou s doručenkou, expresní kurýrní službou nebo faxem na níže uvedené adresy:

Pokud budou adresována Zadavateli

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Attn: Legal Department

Pokud budou adresována Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu

Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika

K rukám: ředitele
Tel: +420 532 232 000

Částečná neplatnost

Neplatnost či nevymahatelnost jakéhokoliv ustanovení této Smlouvy nebude mít v žádném případě vliv na její další ustanovení.

Vztah smluvních stran

Nic v této Smlouvě nebude vykládáno jako vytvoření jakéhokoli sdružení, konsorcia, společného podniku, zaměstnaneckého poměru nebo vztahu zmocnitele a zmocněnce mezi stranami, čímž se rozumí, že Zdravotnické zařízení/Zkoušející je nezávislý smluvní partner a ani jedna ze stran není v žádném případě oprávněna zavazovat druhou stranu ani její zástupce.

Rozhodné právo

Tato Smlouva a všechny spory a nároky z ní vyplývající budou vykládány a řízeny zákony České republiky, bez ohledu na principy kolize právních norem.
Smluvní strany tímto v souladu s § 558 odst. 2 občanského zákoníku výslovně vylučují použití obchodních zvyklostí ve svém právním styku v souvislosti s touto smlouvou.

connection with this Agreement.

14.7 Entire Agreement

14.7.1 This Agreement sets forth the entire Agreement and understanding between the Parties hereto as to the subject matter hereof. The Parties agree to execute this Agreement solely in writing, and are not bound by any covenants except for those executed in writing. Any prior arrangements between the Parties, whether oral or written, pertaining to the subject matter hereof, will not be considered binding. None of the terms of this Agreement may be amended or modified except in writing signed by the Parties hereto.

14.8 Counterparts

14.8.1 This Agreement is executed in four (4) counterparts, of which one counterpart will obtain Sponsor, CRO, Institution and Investigator.

14.9 Survival

14.9.1 Sections in this Agreement relating to obligations which have accrued or are have application beyond the term of this Agreement including without limitation those relating to confidentiality and Confidential Information, data privacy and privacy of health information, proposed or actual inspections by a Regulatory Authority, publications, intellectual property, indemnification and use of names and any provision required to interpret and enforce the parties' rights and obligations under this Agreement to the extent required for the full observation and performance of this Agreement shall survive any termination of this Agreement.

14.10 Arbitration

14.10.1 The Parties have agreed that the legal relationships arising under this agreement shall be governed by the valid laws and regulations of the Czech Republic. The Parties agree to assist each other in conducting the Clinical Study and to resolve any disputes or differences of opinion about work procedures and methods through their usual negotiations. The Parties take note of and agree that any disputes which are not settled through cooperation shall come under the sole jurisdiction of courts of the Czech Republic.

14.11 Translation Inconsistency.

14.11.1 The original English version of this Agreement has been translated into Czech. In

Úplnost Smlouvy

Tato smlouva vyjadřuje úplné smluvní ujednání a souhlas smluvních stran o jejím předmětu. Smluvní strany se dohodly, že pro uzavření této smlouvy užijí výhradně písemnou formu a nebudou vázány, nebude-li tato forma dodržena. Veškeré předchozí ústní nebo písemné ujednání smluvních stran shodující se svým obsahem s obsahem této smlouvy, nejsou považovány za závazné. Podmínky této Smlouvy mohou být doplňovány a měněny pouze písemnou formou s podpisy smluvních stran.

Počet vyhotovení

Tato Smlouva je vypracována ve čtyřech (4) vyhotoveních, z nichž po jednom paré obdrží zadavatel, CRO, zdravotnické zařízení i zkoušející.

Trvání

Ustanovení této Smlouvy související s povinnostmi, které z ní vyplynou nebo se budou aplikovat po ukončení této Smlouvy, včetně, nikoliv však výlučně, povinností souvisejících s mlčenlivostí a důvěrnými informacemi, ochranou osobních údajů a ochranou zdravotních informací, inspekcemi Kontrolního úřadu, zveřejněním informací, duševním vlastnictvím, náhradou škody a užíváním jména obchodní firmy a jakýmkoli dalšími ustanoveními, která jsou nezbytná pro výklad a uplatňování práv a povinností smluvních stran dle této Smlouvy v rozsahu požadovaném za účelem komplexního dodržování a plnění této Smlouvy, budou trvat i po ukončení Smlouvy.

Smířčí řízení

Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této Smlouvy se řídí platnými zákony a předpisy České republiky. Smluvní strany se zavazují při provádění klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit smířčím jednáním obvyklým u smluvních stran. Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou vyřešeny smířem, bude řešeno s pomocí příslušných soudních orgánů České republiky,

Rozpor v překladu Smlouvy

Originální anglická verze Smlouvy byla přeložena do českého jazyka. V případě

the event of inconsistency or discrepancy between the English version and the Czech language version of this Agreement, the Czech language version shall prevail.

14.12 Anti-Bribery

14.12.1 The Parties acknowledge that CRO and the Sponsor are bound by Applicable Regulations/Laws including but not limited to Foreign Corrupt Practices Act (FCPA) and UK Bribery Act. The Sponsor and CRO agree that their actions defined in this section will not affect the performance of their relevant duties hereunder.

14.12.2 In performing the Study and or services under this Agreement, the Institution/Investigator (and their employees and agents) (i) agree(s) that it has not and shall not, directly or indirectly, offer to make, promise, authorize or accept any payment or anything of value, including bribes, gifts and/or donations to or from any public official, Regulatory Authority or anyone else for the improper purpose of influencing, inducing or rewarding any act, omission or decision in order to secure an improper advantage, including to obtain or retain business; and (ii) shall comply with all applicable anti-corruption and anti-bribery laws and regulations. The Institution/Investigator shall notify CRO and Sponsor immediately upon becoming aware of any breach under this Section.

14.12.3 For the purpose of ensuring compliance with Applicable Regulations/Laws, the Institution/Investigator agree(s) that Sponsor or its designee shall have the right to conduct an investigation or audit of the Institution/Investigator during the term of this Agreement to monitor compliance with the terms of this Section. The Institution/Investigator shall cooperate fully with such investigation or audit, the timing of which shall be at the sole discretion of Sponsor.

14.13 Force Majeure.

In the event either Party shall be delayed or hindered in or prevented from the performance of any act required hereunder by reasons of strike, lockouts, restrictive government or judicial orders or decrees, riots, insurrection, war, Acts of God, inclement weather, or other

jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí Smlouvy má přednost česká verze.

Protikorupční ustanovení

Strany berou na vědomí, že CRO a Zadavatel studie jsou povinni dodržovat platné předpisy/zákony, mimo jiné americký zákon proti korupčním praktikám v zahraničí (Foreign Corrupt Practices Act (FCPA)) a britský zákon proti korupci a úplatkářství (UK Bribery Act). Zadavatel a CRO se zavazují, že jejich jednání vymezené v tomto oddíle, nebude mít vliv na vykonávání příslušných povinností podle této Smlouvy.

Zdravotnické zařízení/Zkoušející (a jejich zaměstnanci a zástupci) potvrzují, že při provádění studie a služeb sjednaných v této Smlouvě (i) přímo ani nepřímo nenabídnou, nepřislíbí a neschválí jakoukoli platbu ani jakýkoli hodnotný dar, tedy mimo jiné úplatky, dary a pozornosti, státním úředníkům, regulačním orgánům ani komukoli jinému s cílem podvodně ovlivnit, motivovat či odměnit jejich jednání, rozhodnutí nebo benevolenci za účelem dosažení nečestné výhody, například získání zakázky či prodloužení spolupráce, že takovéto platby či dary od uvedených subjektů nepřijmou a že se takového jednání v souvislosti se studií nedopustí ani v minulosti a (ii) že budou dodržovat veškeré platné protikorupční zákony a předpisy. Tyto ostatní smluvní strany se dále zavazují, že budou o jakémkoli porušení povinností definovaných v tomto oddíle, o němž se dozví, bezodkladně informovat CRO i Zadavatele studie.

Zdravotnické zařízení / Zkoušející v zájmu zajištění dodržování platných předpisů/zákonů uznávají, že Zadavatel či jím pověřená osoba jsou po celou dobu platnosti této Smlouvy oprávněni - provádět šetření či audit Zdravotnického zařízení / Zkoušejícího, a kontrolovat tak dodržování podmínek stanovených v tomto oddíle. Ostatní smluvní strany budou v průběhu šetření či auditu, jejichž načasování je zcela v kompetenci Zadavatele, plně spolupracovat.

Vyšší moc.

V případě, že některá smluvní strana bude v prodlení s provedením některého úkonu dle této smlouvy, její plnění bude ztíženo nebo znemožněno v důsledku stávky, výluky, omezujících nařízení nebo předpisů státních orgánů nebo soudů, nepokojů, povstání, války,

similar reason or a cause beyond such Party's reasonable control and without the fault or negligence of such Party ("Force Majeure"), then such delay in performance shall be excused for the period of such Force Majeure. Any timelines affected by such Force Majeure shall be extended for a period equal to that of the delay, provided that, should any delay continue for more than sixty (60) days, either Party may terminate this Agreement immediately upon written notice. Written notice of the start and stop of any such Force Majeure shall be provided to the other Party.

živelní události, nepřízně počasí, či z jiného obdobného důvodu či příčiny, kterou daná smluvní strana nemůže přiměřeně ovlivnit, a bez zavinění nebo nedbalosti této smluvní strany (dále jen „vyšší moc“), pak bude zpoždění plnění po dobu trvání události vyšší moci omluveno. Veškeré termíny ovlivněné vyšší mocí budou posunuty o dobu trvání vyšší moci, ovšem s tím, že bude-li odklad trvat více než šedesát (60) dnů, může kterákoli smluvní strana od této smlouvy s okamžitou platností písemně odstoupit. Smluvní strana postižená vyšší mocí musí o začátku a konci události vyšší moci písemně informovat druhou smluvní stranu,

14.14 IN WITNESS WHEREOF, the parties have caused this Agreement to be executed by their duly authorized representatives to be effective and valid as of the date of the signature by all contractual parties.

NA DŮKAZ TOHO byla tato Smlouva podepsána řádně zmocněnými zástupci smluvních stran a nabývá účinnosti a platnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami.

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC.

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC.

Date:

Datum :

Name:
Title:
Sponsor Signatory

Jméno:
Funkce:
Zástupce Zadavatele

INSTITUTION:

ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ:

Date: _____

Datum: _____

MUDr. Roman Kraus, MBA
director
Institution Signatory

MUDr. Roman Kraus, MBA
ředitel
Zástupce Zdravotnického zařízení

INVESTIGATOR:

ZKOUŠEJÍCÍ:

Date: 4.8.2015

Investigator Signature

Datum: 4.8.2015

Podpis Zkoušejícího

The Sponsor's Representation

With regards to the Budget incorporated herein, based on which the Institution shall receive compensations for services provided in connection with the Study, and bearing in mind the general principle of transparency pertaining to the terms and conditions thereof, and as agreed between the Parties hereof, the Sponsor represents that

- (i) respecting the concerns and wishes of the Investigator and his Study team co-workers it has been agreed and approved that for certain payments to the Institution an increased overhead in amount of +113% shall be applied. This increase is pertaining to particular payments stipulated in this Budget that are considered, inter alia, to be used as a direct source of funds intended for the remuneration of employees of the Institution participating in the conduct of the Study according to this Agreement (particularly assuming for compensation of the Investigator and his co-workers, i.e., the clinical study team members), and which funds will be utilized by the Institution for that intended purpose under Institution's close supervision and consistently with its mandatory internal directive applicable for budget splitting, and that
- (ii) the Site Budget has been adapted in that way in order to compensate for considerable decrease of the net payouts of the Institution's employees, that incur to the employees as result of the taxation principles required by law and additional withdrawals of mandatory deductions, which [redacted] as an employer organ [redacted] calculation of its employees' gross salaries before they are yet to be paid out. Furthermore, the Study-related remunerations, which subsequently became part of the gross wedge, are subject to additional taxation upon payment to the employee.

The approach applied for the calculation of the Site Budget has been documented in the following tables and for reference purposes included herein. The payments increased by the [redacted] been agreed upon and acknowledged by the Investigator as sufficient and appropriate to salary for a desired level of net compensation of the clinical study team upon all taxes and deductions being imposed on the payment prior to its payout.

Prohlášení Zadavatele

Za účelem zajištění maximální transparentnosti pravidel a podmínek týkajících se tohoto Rozpočtu, na kterých se smluvní strany dohodly a na základě kterých budou Zdravotnickému zařízení hrazeny služby zajišťované v souvislosti s touto Studii, Zadavatel prohlašuje, že

- (i) bylo dojednáno a schváleno, že u všech úhrad souvisejících se Studií uvedených v tomto Rozpočtu, které jsou považovány mimo jiné za zdroj prostředků bezprostředně určených k odměňování zaměstnanců Zdravotnického zařízení podílejících se na provádění Studie podle této smlouvy (týká se především Zkoušejícího a jeho kolegů, členů klinického studijního týmu) a které budou k tomuto účelu za důsledného dohledu Zdravotnického zařízení a v souladu se závaznou vnitřní směnicí pro dělení rozpočtu v rámci Zdravotnického zařízení použity, byly tyto příslušné úhrady Zdravotnickému zařízení na přání a vzhledem k obavám Zkoušejícího a jeho týmových spolupracovníků navýšeny o 113% („overhead“), a že
- (ii) rozpočet centra byl takto upraven za účelem nastavení výše plateb tak, aby při uplatnění zákonem požadovaných podmínek a pravidel, kterými se musí Zdravotnické zařízení řídit při výpočtu čistých mezd svých zaměstnanců, byl kompenzován významný finanční úbytek na vyplácených odměnách (v rámci čisté mzdy) související s uplatněným způsobem zdanění a odpočtem dalších povinných odvodů, které je Zdravotnické zařízení jakožto zaměstnavatel povinné odvést z hrubé mzdy ještě před jejím vyplacením svému zaměstnanci. Odměny vyplácené ze Studie, které budou [redacted] zahrnuté do hrubé mzdy zaměstnance, podléhají poté dalšímu řádnému zdanění odváděnému z hrubé zaměstnanecké mzdy při výplatě.

Postup použitý při kalkulaci rozpočtu je dokumentován v následujících tabulkových přehledech, které jsou pro referenční účely zařazeny mezi přílohy této smlouvy. Navýšené úhrady byly vzaty na vědomí Zkoušejícím a odsouhlaseny jako postačující k umožnění přiměřeného a odpovídajícího čistého ohodnocení pracovního Studijního týmu po uplatnění povinných srážek a mzdových odvodů [redacted] d jejím vlastním vyplacením v rámci čisté mzdy.