PRAHEALTHSCIENCES

CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This **CLINICAL TRIAL AGREEMENT** (the "Agreement") is effective 28-07-2015 (the "Effective Date"), by and between

Krajská zdravotní, a.s., located at Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem Czech Republic, Identification number (IČ): 25488627, TAX ID (DIČ): CZ25488627, represented by Ing. Petr Fiala, the general director (the "Institution")

and [redacted] an employee of the Institution acting within the scope of his/her employment, located at Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z. Nemocnice Strakonice, a.s. located at J.E.Purkyně 270, 434 64 Most, Czech Republic who shall serve as the principal investigator ("Investigator") for the Study as defined below.

The Institution and the Investigator may be collectively referred to as the "Site."

And

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, Identification number (IČ): 27636852, TAX ID (DIČ: CZ27636852, represented by MUDr. Andrea Klč, proxy, ("PRA").

ASTRAZENECA AB, located at Södertälje, SE-15185, Sweden (the "Sponsor") will assume the role of sponsor with respect to the Study identified below and has retained PRA (under a separate written agreement) to serve as the Sponsor's contract research organization to manage the Study on its behalf.

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tato **SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ** (dále jen „Smlouva") nabývá účinnosti dne 28-07-2015 (dále jen „datum účinnosti"), mezi

Krajská zdravotní, a.s.se sídlem Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem Česká republika, IČ: 25488627, DIČ: CZ 25488627, zastoupena Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem, (dále jen „Zdravotnické zařízení")

a [redacted], zaměstnanec Zdravotnického zařízení jednajícího v rámci jeho pracovního poměru se sídlem Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z. J.E.Purkyně 270, 434 64 Most,, Česká republika, který bude působit jako hlavní zkoušející (dále jen „Zkoušející) pro níže uvedenou Studii ve smyslu níže uvedeném.

Zdravotnické zařízení a Zkoušející mohou být dále souhrnně označováni jen jako „Řešitelské centrum".

a

společností Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., se sídlem Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, IČ: 27636852, DIČ: CZ27636852, zastoupena MUDr. Andreou Klč, prokuristkou (dále jen „PRA"),

ASTRAZENECA AB, se sídlem Södertälje, SE-15185, Švédsko (the "Zadavatel") bude vykonávat roli Zadavatele pro Studii jak je definována níže, a která smluvně pověřila společnost PRA (v rámci samostatné smlouvy) k tomu, aby působila jako smluvní organizace pro společnost AstraZeneca ve vztahu k vedení

PRAHEALTHSCIENCES

a organizaci provádění Studie.

1. STATEMENT OF WORK.

(a) The Investigator will conduct the clinical research study entitled A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime, in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs) (the "Study"), bearing protocol number D4280C00016 (the "Study"), as may be amended from time to time (the "Protocol"), the provisions of which are incorporated herein by reference. The Investigator shall perform the Study in conformance with: (i) generally accepted standards of good clinical practice, (ii) an ethical manner and in a manner that appropriately protects the safety, security, and well-being of the Study subjects and any data arising from the Study (iii) the Protocol, (iv) the FDA Form 1572, and (v) all applicable laws, rules and regulations including, but not limited to, those applicable to the conduct of the Study and the activities or interactions under this Agreement. The Institution shall not reassign the conduct of the Study to another investigator without Sponsor's express written consent. If the Investigator is unable to perform the duties required by this Agreement, the Institution shall promptly notify PRA and the Sponsor in writing. If a mutually acceptable replacement is not available, this Agreement may be terminated as provided herein.

1. POPIS PROJEKTU

(a) Zkoušející provede klinickou výzkumnou studii pod názvem Jednoduše zaslepené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost ceftazidimu a avibaktamu ve srovnání s cefepimem u dětí od 3 měsíců do 18 let věku s komplikovanou infekcí močových cest (cUTIs) (dále jen „studie"), s číslem protokolu D4280C00016, který může v čase podléhat změnám (dále jen „protokol"), jehož ustanovení jsou nedílnou součástí této Smlouvy. Zkoušející bude provádět studii v souladu se: (i) všeobecně akceptovanými standardy správné klinické praxe, (ii) etickým jednáním a způsobem zahrnujícím mimo jiné dodržování všeobecně platných profesionálních standardů, které přiměřeně chrání bezpečnost, jistotu a pohodu subjektů studie a údajů získaných ze studie, (iii) protokolem (iv) FDA formulářem 1572 a (v), všemi příslušnými zákony, předpisy a směrnicemi včetně mimo jiné předpisů upravujících provádění studie. Zdravotnické zařízení není oprávněné pověřit výkonem studie jinou/jiného Zkoušející/ho bez výslovného písemného souhlasu PRA nebo Zadavatele. Nemůže-li Zkoušející vykonávat povinnosti vyplývající ze Smlouvy, Zdravotnické zařízení je o tom povinno PRA nebo Zadavatele neprodleně písemně vyrozumět. Nelze-li nalézt náhradu přijatelnou pro obě strany, může některá strana od této Smlouvy odstoupit způsobem v této

PRAHEALTHSCIENCES

Smlouvě stanoveným.

(b) The Institution shall provide appropriate resources and facilities so the Investigator can conduct the Study in a timely and professional manner and according to the terms of this Agreement. The Site shall ensure that only individuals who are appropriately trained and qualified will assist in conducting the Study. The Site is responsible for ensuring that all personnel participating in the Study ("Study Team") comply with the terms of this Agreement, excluding personnel supplied by PRA or Sponsor. Institution and Investigator agree to promptly notify PRA and the Sponsor in the event any Study Team member is reported to or comes under investigation by any regulatory authority, licensing board, independent ethics committee or institutional review board, and further agrees to promptly discontinue the use of any such personnel in connection with the Study unless the Sponsor consents in writing to the continued use of such personnel. Unless otherwise agreed to in writing by the parties, the Site shall conduct the Study only at the facilities indicated in this Agreement.

(b) Zdravotnické zařízení poskytne vhodné zdroje a možnosti, aby mohl/a Zkoušející provést studii včas a odborně a v souladu s podmínkami této Smlouvy, včetně, kde je to na místě, vyškolených a kompetentních spolupracovníků, kteří budou nápomocni při provádění studie (dále jen „tým studie"), v souladu s podmínkami Smlouvy, s výjimkou personálu, který poskytne PRA nebo Zadavatel. Zdravotnické zařízení a zkoušející jsou povinni ohlásit PRA nebo Zadavateli, pokud je člen týmu studie vyšetřován licenční komisí, nezávislou etickou komisí nebo přezkoumací komisí a v návaznosti na takové šetření, bude s takovým členem ukončena veškerá činnost související s prováděním studie, pokud společnost PRA nebo Zadavatel nepodá písemný souhlas, který nesmí být nepřimeřeně opožděný, podmíněný nebo zadržený, s pokračováním spolupráce s daným členem. Pokud není stranami sjednáno písemně něco jiného, Řešitelské centrum bude provádět studii jen v zařízeních uvedených v této smlouvě. Nebude-li smluvními stranami písemně ujednáno jinak, Řešitelské centrum bude provádět Studii výlučně v zařízeních, jež jsou definována v této Smlouvě.

(c) Investigator and/or Study Team may be invited to attend and participate in meetings relating to the Study. The Parties agree that there will be no additional compensation for attendance or participation at such meetings by the Investigator or any Study Team. If

(c) Zadavatel a/nebo tým studie mohou být pozváni na schůze týkající se Studie a účastnit se jich. Smluvní strany se dohodly, že za účast Zkoušejícího nebo týmu studie na těchto schůzích nebude poskytována dodatečná odměna. Pokud bude potřeba, aby Zkoušející a/nebo

PRAHEALTHSCIENCES

the Investigator and/or Study Team are required to perform any additional tasks, over and above those required for the conduct of the Study, the terms and obligations for the provision of such services shall be subject to a separate agreement.

2. PAYMENT.

(a) PRA will pay the Institution according to the Payment Terms attached hereto as Exhibit A ("Payment Terms") and the Budget attached hereto as Exhibit B ("Budget"), upon receipt of invoices and other appropriate documentation as specified therein. Payments due hereunder are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by PRA from Sponsor. PRA shall exercise reasonable efforts to ensure timely receipt of pass-through payments from Sponsor.

(b) The Institution as payee ("Payee") shall provide full payment instructions and bank details, in writing to PRA in the Payment Information Checklist ("PIC"), before any payment can be made. The Payee is obliged to inform PRA, in writing, of any changes or required updates of payment instructions and/or bank details. The parties agree that any change of or update to the Payee's bank details contained in the PIC may be effected through a written notice and shall not of itself require a formal Amendment to this Agreement.

tým studie provedli dodatečné práce nad rámec provedení Studie, budou podmínky a závazky týkající se provedení těchto prací předmětem zvláštní smlouvy.

2. ÚHRADA

(a) PRA zaplatí Zdravotnickému zařízení úhradu v souladu s platebními podmínkami, jak je uvedeno v příloze A (dále jen „platební podmínky"), a s rozpočtem uvedeným příloze B (dále jen „rozpočet"), a to na základě doručení faktur a dalších příslušných dokladů v souladu s rozpočtem. Úhrady splatné podle této Smlouvy znamenají prostředky poskytované Zadavatelem a budou zaplaceny poté, kdy je PRA obdrží od Zadavatele. PRA vynaloží přiměřené úsilí, aby obdržela úhrady od Zadavatele včas.

(b) Zdravotnické zařízení, jakožto příjemce platby (dále jen "příjemce platby") poskytne písemně společnosti PRA kompletní platební pokyny a bankovní spojení , a to na formuláři platebních údajů (dále jen „PIC") předtím, než bude možno uskutečnit jakoukoliv platbu. Příjemce platby je povinen písemně informovat PRA o jakýchkoliv změnách nebo požadovaných aktualizacích v platebních pokynech a/nebo bankovním spojení. Smluvní strany sjednávají, že změny nebo aktualizace bankovního spojení příjemce platby obsažené v PIC mohou být prováděny písemným oznámením, a samy o sobě nevyžadují uzavření dodatku k této

PRAHEALTHSCIENCES

smlouvě.

(c) The Site is an independent contractor, and neither PRA nor Sponsor is responsible for any employee benefits, pensions, workers' compensation, withholding, or employment-related taxes as to the Site or its personnel.

(c) Řešitelské centrum je nezávislým dodavatelem a PRA ani Zadavatel nejsou odpovědní za vyplácení jakýchkoli požitků zaměstnanců, důchodů, náhrad pracovníkům, srážek nebo daní hrazených za zaměstnance buď Zdravotnickému zařízení nebo jeho personálu

(d) The Investigator and any sub-investigators will complete and sign a financial disclosure form when reasonably requested to do so by PRA or Sponsor. These forms shall be promptly updated as needed to maintain their accuracy and completeness during the Study and for one year after its completion.

(d) Zkoušející a případní spoluzkoušející na přiměřenou žádost PRA nebo Zadavatele vyplní a podepíší formulář finančních údajů. Tyto formuláře musí být v případě potřeby neprodleně aktualizovány, aby po dobu studie a jednoho roku po jejím skončení zůstaly správné a úplné.

(e) The Institution hereby agrees that no third party will be charged for any aspect of treatment or subject care for which the Payee has invoiced or been paid under this Agreement. The Institution hereby agrees that neither participants in the Study nor any third party will be charged for Ceftazidime-avibactam (the "Study Drug") or any comparator drugs provided for this Study, nor shall Payee include such cost in any cost report to third-party payers.

(e) Zdravotnické zařízení tímto souhlasí s tím, že nebude v žádném ohledu účtována léčba ani zdravotní péče, kterou příjemce platby fakturoval nebo která byla uhrazena v rámci této smlouvy. Zdravotnické zařízení tímto souhlasí s tím, že účastníkům studie ani žádné třetí straně nebude účtován Ceftazidime-avibactam (dále jen „hodnocený lék") nebo jiný lék poskytnutý pro tuto studii, a že takovéto náklady nebudou zahrnuty do žádného výkazu nákladů pro plátce-třetí strany.

(f) Unless otherwise agreed herein, payments will be made for evaluable subjects and for eligible subjects only. An eligible subject is one who meets all of the inclusion requirements and does not meet any of the exclusion

(f) Pokud v této smlouvě není dohodnuto jinak, platby budou prováděny jen za vyhodnotitelné subjekty a jen za způsobilé subjekty. Způsobilý subjekt je ten, který splní všechny podmínky pro zařazení a nesplňuje žádné z

PRAHEALTHSCIENCES

criteria of the Protocol, who was enrolled by Investigator, and from whom informed consent has been obtained. An evaluable subject is one for whom case report forms ("CRFs") have been properly completed in accordance with the Protocol, and who has completed the appropriate Study procedures as set forth in the Protocol, and undergone the evaluations required by the Protocol

vylučovacích kritérií uvedených protokolu, který byl zařazen hlavním zkoušejícím a který udělil svůj informovaný souhlas. Subjekt, kterého lze vyhodnotit, je ten subjektt, u nějž byly uspokojivě vyplněny všechny formuláře pro záznamy subjektů hodnocení (CRF) v souladu s Protokolem, který absolvoval příslušné studijní úkony stanovené Protokolem, a který absolvoval vyšetření požadovaná Protokolem.

(g) The parties acknowledge and agree that the compensation provided for Site's performance under the Agreement represents the fair market value for the services conducted by Site and has been agreed independently from any business the Institution or the Investigator has made or may make in relation to the ordering of products or services of the Sponsor.

(g) Smluvní strany uznávají a souhlasí s tím, že odměna za plnění řešitelského centra na základě této Smlouvy představuje spravedlivou tržní hodnotu služeb poskytnutých Řešitelským centrem, a byla sjednána nezávisle na jiných obchodních vztazích, stávajících nebo potenciálních, Zdravotnického zařízení nebo Zkoušejícího týkajících se objednávek výrobků nebo služeb Zadavatele.

3. RECORDKEEPING; REPORTING; ACCESS.

(a) Authorized representatives of Sponsor and/or PRA have the right, upon reasonable advance notice, and during regular business hours, to: (i) audit and examine the Site's facilities required for performance of the Study; and (ii) review all data, records and work products relating to the Study, and if necessary, make copies of such data, records and work products, provided such copies do not include any unauthorized individually-identifiable information of a Study subject. The Site shall maintain complete and

3. ZÁZNAMY, VÝKAZY, PŘÍSTUP

(a) Zmocnění zástupci Zadavatele, případně PRA, jsou oprávněni na základě přiměřeného předchozího oznámení v přiměřené lhůtě a během obvyklé pracovní doby: (i) provádět audit a prověřit vybavení řešitelského centra potřebné k provedení studie; a (ii) zkontrolovat a vytvořit si kopie veškerých údajů, záznamů a výsledků práce souvisejících s prováděním Studie, a jestliže to je potřebné, pořizovat si kopie takových údajů, záznamů a výsledků práce, za předpokladu, že takové kopie

PRAHEALTHSCIENCES

accurate records related to the Study, and shall retain all such records resulting from the Study for fifteen (15) years or later if required under applicable laws and regulations..

neobsahují nepovolené individuálně identifikovatelné informace o subjektu studie. Řešitelské centrum je povinno vést úplné a přesné záznamy týkající se Studie, a zavazuje se, že záznamy provedené v souvislosti se Studií bude archivovat po dobu 15 let nebo delší stanoví-li tak příslušné zákony a právní předpisy.

(b) The Investigator will deliver CRFs to PRA within fourteen (14) days of Investigator's review or in accordance with PRA's reasonable written instructions, as the case may be. The Investigator shall be available at reasonable times during normal business hours to meet with Study monitors and answer questions regarding the conduct of the Study. If PRA must use or access the Site's computer systems, it will do so in accordance with the Site's instructions and will only use acquired information for the purpose of the Study and in accordance with applicable laws.

(b) Zkoušející vyplní a zašle záznamy e-CRF společnosti PRA do čtrnácti (14) dní od jejich revize Zkoušejícím nebo v souladu s přiměřenými písemnými pokyny PRA, a to podle konkrétních okolností. Zkoušející bude v přiměřených hodinách v běžné pracovní době k dispozici ke schůzkám s monitory studie a odpovídat na jejich otázky týkající se provádění studie. Pokud musí PRA použít počítačové systémy řešitelského centra nebo do nich vstoupit, učiní tak v souladu s pokyny řešitelského centra a získané informace použije pouze pro účely studie a v souladu s příslušnými právními předpisy.

(c) The Site will promptly notify Sponsor and PRA if any regulatory authority notifies the Institution or Investigator of a pending inspection or makes any written or oral enquiries relating to the Study, and will promptly forward to Sponsor and PRA copies of any written communication received as a result of such inspection or enquiry which are related to the Study. The Site shall also provide to Sponsor and PRA copies of any documents provided to any inspector that relate to the Study.

(c) Řešitelské centrum bude bezodkladně informovat Zadavatele a PRA, jestliže bude nějaký regulační úřad informovat Zdravotnické zařízení nebo Zkoušejícího o chystané kontrole nebo auditu týkajícího se studie, a bezodkladně postoupí Zadavateli a PRA kopie veškerých písemných materiálů, které obdrží v souvislosti s touto kontrolou, a které souvisejí se studií. Řešitelské centrum je dále povinno předat Zadavateli a PRA kopie veškerých dokumentů, které

PRAHEALTHSCIENCES

poskytlo kontrolorům, a které se vztahují ke Studii.

4. CONFIDENTIALITY.

The Protocol, Study Drug(s) (including Study Documentation and Intellectual Property (as defined in Clause 7), CRFs, and any and all information, data, reports or documents, disclosed to or generated by the Site or any Study Team members regarding the work performed under this Agreement (other than subject medical records) or which otherwise relates to this Study ("Confidential Information") belong to Sponsor in accordance with clause 7 below and shall not be disclosed by the Site to any third party or be used for any purpose other than the performance of the Study without the prior written consent of Sponsor, during a period of ten (10) years after the termination of the performance of the Agreement. The above obligations of confidentiality shall not apply to the extent Confidential Information:

(a) is or becomes, through no fault of the Site, part of the public knowledge;

(b) the Site can demonstrate was already lawfully in the Site's possession on the date of disclosure to the Site and not subject to prior confidentiality obligations;

(c) is acquired by the Site from any third party without restrictions on disclosure; or

(d) is developed by the Site independently, without the use or benefit of Confidential Information, and as evidenced by competent written

4. DŮVĚRNOST INFORMACÍ

Protokol, léčiva (včetně Studijní dokumentace a duševního vlastnictví (jak je definováno v článku 7), případové formuláře (Case Report Forms – dále jen „CRF") a veškeré informace, údaje, zprávy nebo dokumenty, které obdrží nebo vytvoří Zdravotnické zařízení nebo člen Studijního týmu v prací vykonávaných v souladu s touto Smlouvou nebo jinak souvisejících se Studií (dále jen „důvěrné informace"), jsou vlastnictvím Zadavatele a Zdravotnické zařízení není oprávněno je sdělovat jakékoli třetí osobě ani používat k jakémukoli jinému účelu než při plnění Studie bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele po dobu deseti (10) let po ukončení Smlouvy. Výše uvedený závazek důvěrnosti informací se nevztahuje na důvěrné informace v rozsahu, v jakém může být doloženo řádnými důkazy a dostatkem dokumentovaných prostředků, že:

(a) jsou a nebo budou zveřejněny bez zavinění ze strany Zdravotnického zařízení;

(b) může Řešitelské centrum prokázat, že k datu jejich sdělení Řešitelskému centru již byly legálně Řešitelskému centru známy, aniž by podléhaly předchozímu závazku důvěrnosti informací;

(c) Řešitelské centrum získalo od nějaké třetí osoby bez omezení týkajících se jejich sdělování;

(d) Řešitelské centrum vytvořilo nezávisle na obdržení důvěrných informací podle této Smlouvy, což lze prokázat kvalifikovanými písemnými záznamy.

PRAHEALTHSCIENCES

records.

Permitted Disclosures. The Site's obligations of non-disclosure and non-use of Confidential Information shall not apply to the extent the Site is required by law to disclose Confidential Information, provided the Site promptly notifies Sponsor of such a requirement prior to disclosure to allow Sponsor the reasonable opportunity to oppose the requirement or seek an appropriate protective order. This Section 4 does not limit the Site's rights or obligations under Section 6 Publication.

Povolené vyzrazení. Povinnosti zdravotnického zařízení ohledně utajení a nepoužití důvěrných informací neplatí v rozsahu, v jakém má řešitelské centrum zákonnou povinnost důvěrné informace vyzradit, ovšem s tím, že před vyzrazením řešitelské centrum bezodkladně informuje Zadavatele,aby měl Zadavatel příležitost se tomuto požadavku bránit nebo požádat o vydání příslušného ochranného opatření. Tento článek 4 neomezuje práva a povinnosti řešitelského centra dle čl. 6 – Publikace.

5. PRIVACY AND DATA PROTECTION.

The parties agree that each will comply with their respective obligations as required under applicable privacy and data protection laws. Investigator will obtain the consent of each Data Subject, and the Investigator will provide his/her consent and will obtain the Study Team members' consent with regard to their own personal data, to the use, processing, holding and transfer of their data to countries other than their own, that may not have the same level of data protection as their own country. . The Investigator and the Study Team have the right to access and correct their personal data. In order to exercise this right, the requests should be addressed to the Sponsor and PRA.

5. OCHRANA SOUKROMÍ A OSOBNÍCH ÚDAJŮ

Smluvní strany se dohodly, že budou plnit své příslušné závazky v souladu s právními předpisy na ochranu soukromí a osobních údajů. Zkoušející zajistí souhlas jednotlivých subjektů, jichž se údaje týkají a Zkoušející poskytne jeho/její souhlas a získá souhlas členů týmu Studie ohledně jejich osobních údajů s používáním, zpracováváním, ukládáním a převáděním jejich údajů mimo jejich vlastní zemi, i když tam neplatí stejné předpisy pro ochranu údajů, jako v jejich vlastní zemi. Vzhledem k tomu, že Studie probíhá v rámci Evropské unie, kontrolu veškerých osobních údajů získaných buď od subjektů, kteří se podílejí na Studii, nebo od studijního týmu, bude mít na starosti Zadavatel. Zkoušející a členové výzkumného týmu mají právo přístupu ke svým osobním údajům a k jejich opravě. Požadavky na výkon tohoto práva musí být adresovány Zadavateli a PRA.

6. PUBLICATION.

(a) The Institution and the Investigator shall be entitled to publish the results

6. ZVEŘEJŇOVÁNÍ

(a) Zdravotnické zařízení a Zkoušející mají právo publikovat výsledky studie

PRAHEALTHSCIENCES

of, or make presentations related to, the Study, provided that any publications or presentations to be made within 2 years of completion of the Study shall require the Sponsor's prior written consent. All such publications or presentations shall (i) be consistent with academic standards and International Committee of Medical Journal Editors guidelines, (ii) not be false or misleading, (iii) comply with all applicable laws, (iv) not be made for any commercial purpose.

(b) The Institution and/or the Investigator shall provide the Sponsor with copies of any materials relating to the Study, or the Developed Technology (defined in clause 7 below) that either intends to publish (or submit for publication) or make any presentations relating to, at least thirty (30) days in advance of publication, submission or presentation.

(c) At the request of the Sponsor and/or PRA, the Institution and/or the Investigator:
  (i) shall not include in or shall remove from any proposed publication any Confidential Information, errors or inaccuracies; and
  (ii) shall withhold publication, submission for publication or presentation for a period of ninety (90) days from the date on which the Sponsor receives the material to allow the Sponsor to take such measures as the Sponsor considers necessary to preserve its proprietary rights and/or protect

nebo provádět prezentace související se Studií za předpokladu, že si k publikacím nebo prezentacím, které budou provedeny do 2 let od dokončení Studie, vyžádají předchozí písemný souhlas Zadavatele. Všechny takovéto publikace nebo prezentace (i) budou splňovat akademické standardy a zásady Mezinárodního výboru redaktorů lékařských časopisů, (ii) nebudou nepravdivé ani zavádějící, (iii) budou v souladu s příslušnými zákony, (iv) nebudou provedeny z jakýchkoli komerčních důvodů.

(b) Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející poskytnou Zadavateli kopie všech materiálů souvisejících se Studií nebo s Vyvinutou technologií (definovanou v článku 7 níže), které buď zamýšlejí publikovat (nebo nabídnout k publikaci) nebo uvést v související prezentaci, nejméně třicet (30) dní před publikací, nabídkou k publikaci nebo prezentací.

(c) Na požádání Zadavatele a/nebo PRA Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející:
  (i) v žádné navrhované publikaci neuvedou nebo z jejího návrhu odstraní jakékoli důvěrné informace, chyby nebo nepřesnosti; a
  (ii) zadrží publikaci, nabídku k publikaci nebo prezentaci po dobu devadesáti (90) dní od data, k němuž Zadavatel obdrží tento materiál, a umožní tak Zadavateli provést opatření, která Zadavatel považuje za nutná k ochraně svých vlastnických práv a/nebo k ochraně svých důvěrných

PRAHEALTHSCIENCES

its Confidential Information.

(iii) The Institution and the Investigator shall include the following acknowledgement in all publications and presentations relating to the Study, the Study Documentation or Developed Technology, as well as in any financial disclosure information relating to the Study: "AstraZeneca sponsored this clinical trial."

(iv) The Sponsor has a long-standing commitment to transparency, and the Institution and the Investigator acknowledge that the Sponsor shall post the Study on clinical trial registries and publish the results on clinical trial results databases in such format (including www.astrazenecaclinicaltrials.com), and/or provide such results to the regulatory authorities.

(v) If the Sponsor invites the Investigator to be an author of a Sponsor-managed publication, the Investigator shall direct, draft and/or review the proposed publication, and approve the final version of the publication to be published. No compensation shall be provided in respect of any such authorship. Any authorship, medical writing, editorial or logistical support provided to the Investigator or the Institution by the Sponsor in respect of publication shall be

informací.

(iii) Zdravotnické zařízení a Zkoušející uvedou ve všech publikacích a prezentacích týkajících se Studie, Studijní dokumentace nebo Vyvinuté technologie a také ve všech zveřejněných finančních údajích následující oznámení: „Zadavatelem tohoto klinického hodnocení je společnost AstraZeneca."

(iv) Zadavatel dlouhodobě dodržuje zásadu transparentnosti; Zdravotnické zařízení a Zkoušející berou na vědomí, že Zadavatel uvede Studii v rejstřících pro registraci klinických hodnocení a bude publikovat výsledky v databázích výsledků klinických hodnocení v tomto formátu (včetně www.astrazenecaclinicaltrials.com) a/nebo poskytne tyto výsledky regulačním orgánům.

(v) Pokud Zadavatel vybídne Zkoušejícího, aby byl autorem publikace pod hlavičkou Zadavatele, Zkoušející bude odpovědný za řízení, sepsání a/nebo revizi navržené publikace a schválí konečnou verzi dokumentu k publikaci. Za takové autorství nebude poskytnuta žádná odměna. Veškerá autorská, redakční a logistická podpora i podpora ve věci psaní článků s lékařskou tématikou poskytnutá Zkoušejícímu nebo Zdravotnickému zařízení

PRAHEALTHSCIENCES

subject to the Sponsor's publications policy, details of which are available at www.astrazeneca.com.

Zadavatelem v souvislosti s publikací bude podléhat publikačním zásadám Zadavatele, které jsou uveřejněny v detailu na www.astrazeneca.com.

7. INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS.

(a) Except as expressly set out in this Agreement, no Party nor the Sponsor shall acquire any right, title or interest in or to the Intellectual Property of any of the other Parties or the Sponsor or their licensors.

(b) The Sponsor shall own all rights and title in any Intellectual Property arising from the Study or relating to the Study Drug, any Developed Technology and the Study Documentation, except to the extent that the Institution and Investigator are required to retain any Study Documentation in accordance with the International Conference on Harmonisation Guideline for good clinical practice (including any modification or re-enactment thereto) and the applicable laws and regulations. The Institution and the Investigator shall promptly disclose any such Intellectual Property to the Sponsor and PRA in writing or in such other format as the parties may agree.

(c) To the extent capable of prospective assignment, the Institution and the Investigator hereby assign to the Sponsor (or its Designee) all their rights, title and interest in and to all Intellectual Property falling within Clause 7(b) above. To the extent that any such Intellectual Property cannot prospectively be assigned, the Institution and the Investigator shall assign, and shall procure that the Study Team shall

7. PRÁVA NA DUŠEVNÍ VLASTNICTVÍ.

(a) S výjimkou způsobů, které jsou výslovně definované v této Smlouvě, nezíská žádná smluvní strana ani Zadavatel žádné právo, zákonný nárok ani podíl na Duševním vlastnictví jiné smluvní strany, Zadavatele ani osob je opravňujících.

(b) Zadavateli náleží všechna práva a nároky na všechno Duševní vlastnictví vzniklé v této Studii nebo související s hodnoceným lékem, jakoukoli Vyvinutou technologií a Studijní dokumentací, s výjimkou rozsahu, v němž jsou Zdravotnické zařízení a Zkoušející povinni uchovávat jakoukoli Studijní dokumentaci v souladu se zásadami správné klinické praxe podle Mezinárodní konference o harmonizaci (včetně jejich úprav nebo nových ustanovení) a příslušných zákonů a předpisů. Zdravotnické zařízení a Zkoušející všechno takové Duševní vlastnictví bez prodlení sdělí Zadavateli a PRA písemně nebo ve formátu, na kterém se smluvní strany dohodnou.

(c) Zdravotnické zařízení a Zkoušející tímto postupují Zadavateli (nebo jím Pověřené osobě) všechna práva, nároky a podíly na všechno Duševní vlastnictví spadající pod článek 7(b) výše v rozsahu, ve kterém lze provést prospektivní postoupení. Duševní vlastnictví, jež nelze postoupit prospektivně, Zdravotnické zařízení a Zkoušející postoupí Zadavateli (nebo jím Pověřené osobě) při jeho vytvoření a také zajistí, aby takovéto

PRAHEALTHSCIENCES

assign, such Intellectual Property to the Sponsor (or its Designee) on creation.

(d) The Institution and the Investigator shall, and shall ensure that the Study Team take all steps as the Sponsor and/or PRA may reasonably require from time to time in order to enjoy the full benefit of the rights assigned under this Clause 7.

(e) The Sponsor grants to the Institution a perpetual, royalty-free non-exclusive licence to use the Intellectual Property arising only from the Study for internal research and educational purposes only, and with no right to grant sub-licences. The provisions of Clauses 4 and 6 of this Agreement shall continue to apply in relation to any such licence.

(f) The capitalised terms set out below that are referred to in this Clause or other parts of this Agreement shall have the following meanings:

(1) "**Designee**" means any person designated by the Sponsor in writing who undertakes activities on behalf of the Sponsor in relation to the Study, which may include an affiliate or PRA.

(2) "**Developed Technology**" means any inventions, discoveries, improvements or developments made by the Institution, the Investigator or any Study Team (whether solely or jointly with others) in the course of or as a result of the Study and that are directly related to the Study Drug, or the

postoupení provedl tým studie.

(d) Zdravotnické zařízení a Zkoušející podniknou všechny přiměřené kroky a zajistí, že tým studie podnikne všechny přiměřené kroky, které Zadavatel a/nebo PRA mohou příležitostně vyžadovat za účelem plného využití práv jim postoupených podle tohoto článku 7.

(e) Zadavatel udílí Zdravotnickému zařízení trvalou, bezplatnou, nevýlučnou licenci používat Duševní vlastnictví pocházející pouze ze Studie pro účely vnitřního výzkumu a vzdělávání, bez práva udělovat sublicence. Ve vztahu k takovéto licenci budou nadále platit ujednání článků 4 a 6 této Smlouvy.

(f) Níže uvedené výrazy s počátečním velkým písmenem, použité v tomto článku i v jiných částech této Smlouvy mají následující významy:

(1) „**Pověřená osoba**" je jakákoli osoba písemně pověřená Zadavatelem, která jedná jménem Zadavatele v souvislosti se Studií; může jí být přidružená osoba nebo PRA.

(2) „**Vyvinutá technologie**" je souhrn všech vynálezů, objevů, vylepšení nebo vývoje realizovaný Zdravotnickým zařízením, Zkoušejícím nebo týmem studie (ať samostatně nebo spolu s jinými osobami) v průběhu nebo v důsledku Studie, které se přímo týkají hodnoceného léku nebo jeho použití.

PRAHEALTHSCIENCES

use thereof.

(3) "**Intellectual Property**" means any and all rights in and to ideas, formulae, inventions, discoveries, know-how, data, databases, documentation, reports, materials, writings, designs, computer software, processes, principles, methods, techniques and other information, including patents, trademarks, service marks, trade names, registered designs, design rights, copyrights and any rights or property similar to any of the foregoing in any part of the world, whether registered or not, together with the right to apply for the registration of any such rights.

(3) „**Duševní vlastnictví**" je souhrn všech práv na ideje, vzorce, vynálezy, objevy, know-how, údaje, databáze, dokumentaci, zprávy, materiály, zápisy, návrhy, počítačový software, procesy, principy, metody, techniky a jiné informace, včetně patentů, obchodních značek, služebních značek, registrovaných návrhů, práv na návrhy, autorských práv a všech práv a majetku podobného čemukoli výše uvedenému kdekoli na světě, ať už jsou registrované nebo ne, společně s právem požádat o registraci kteréhokoli z těchto práv.

(4) "**Study Documentation**" means all records, accounts, notes, reports, data and ethics communications (submission, approval and progress reports), collected, generated or used in connection with the Study and/or Study Drug, whether in written, electronic, optical or other form, including all recorded original observations and notations of clinical activities such as CRFs and all other reports and records necessary for the evaluation and reconstruction of the Study.

(4) „**Studijní dokumentace**" je souhrn všech záznamů, popisů, poznámek, zpráv, údajů a komunikací o etických otázkách (dokumentace žádostí, schvalovacího řízení a zpráv o postupu práce) shromážděných, vytvořených nebo použitých v souvislosti se Studií a/nebo hodnoceným lékem, ať v písemné, elektronické, optické nebo jiné formě, včetně všech záznamů původních pozorování a záznamů klinických činností, jako jsou například záznamy subjektů hodnocení a všechny ostatní zprávy a záznamy nezbytné k vyhodnocení a rekonstrukci Studie.

8. MATERIAL TRANSFER; RETURN OF MATERIALS; EQUIPMENT.

(a) During the Study, Sponsor or Sponsor's designee shall provide to the

8. PŘEVODY A VRÁCENÍ MATERIÁLU, ZAŘÍZENÍ

(a) V průběhu studie, zadavatel nebo zmocněnec zadavatele poskytnou

PRAHEALTHSCIENCES

Site, at Sponsor's expense, the Study Drug, placebo and other compounds, or agents for the performance of the Study (collectively, the "Materials"). Oral treatment may be provided to the patients at Investigator's discretion and reimbursed to the Institution, as well as additional supplies, if necessary (water for injection, 0.9% sodium chloride infusion 100 mL bag, administration sets) following the receipt of a valid invoice. The Materials will be used only by the Site for performance of the Study in accordance with the Protocol and this Agreement. The Site shall handle, store, and ship or dispose of Materials in accordance with the Protocol and any reasonable written instructions provided by Sponsor (or Sponsor's designee), and in compliance with all applicable, local and national laws, rules and regulations including, but not limited to, those governing hazardous substances.

řešitelskému centru, na náklady zadavatele, léčiva používaná v rámci studie, směsi, jiné léky, vzorky, činidla, pomůcky a související materiály a zařízení označovány jen „materiály". Ústní léčba může být poskytnuta pacientům na základě uvážení Hlavního Zkoušejícího, která bude proplacena Zdravotnickému zařízení společně se všemi materiály v případě potřeby (voda pro injekci, 0.9% infuze chloridu sodného v 100 ml vaku, administrativní úkony) na základě přijetí platné faktury. Řešitelské centrum bude materiály využívat výhradně při provádění studie v souladu s protokolem a touto Smlouvou. Řešitelské centrum bude s materiálem nakládat, skladovat jej a zasílat nebo likvidovat v souladu s protokolem a přiměřenými písemnými pokyny předanými Zadavatelem (nebo jeho zmocněncem) a v souladu se všemi platnými místními a národními zákony, pravidly a předpisy, včetně mimo jiné předpisů upravujících zacházení s nebezpečnými látkami.

(b) Unless otherwise agreed by the parties, in the event that the Protocol for a Study requires the collection of blood, tissue or other biological materials from subjects ("Biological Materials") the Investigator agrees that the use of such Biological Materials shall be limited to those tests, analyses or procedures identified in the Protocol and informed consent as approved by the IRB/EC.

(b) Jestliže není smluvními stranami dohodnuto jinak, odběr krve, tkáně nebo jiného biologického materiálu od subjektů (dále jen „biologický materiál"), bude probíhat v souladu s protokolem a Zkoušející se zavazuje, že odběry biologického materiálu bude limitováno testy, analýzy nebo procedurami v souladu s protokolem a se souhlasem schváleným etickou komisí (dále jen „ETK").

(c) Upon completion or termination of the Study, all Materials furnished to the

(c) Po ukončení nebo zrušení studie musí být všechny materiály, které obdrželo

PRAHEALTHSCIENCES

Site by Sponsor or Sponsor's designee shall be promptly returned or destroyed as directed by PRA. Shipping costs relating thereto will be paid by PRA.

(d) If Sponsor provides equipment to the Site, such equipment shall be used only by the Site for the performance of the Study and in accordance with any written instructions of use provided by the equipment manufacturer or Sponsor. Such equipment is property of the Sponsor or Sponsor's designee and shall be returned, at Sponsor's expense, to Sponsor (or Sponsor's designee), upon Sponsor's written request or upon completion of the Study. Site will use reasonable care to maintain such equipment while in its possession, provided that Sponsor shall be responsible for maintenance and repair costs due to normal wear and tear.

9. TERM; TERMINATION.

(a) This Agreement shall commence on the Effective Date and shall continue in force until the Study has been completed at the Site.

(b) This Agreement may be terminated by the Sponsor or PRA at any time and for any reason upon thirty (30) days written notice, or immediately upon written notice by any party where such party, on reasonable grounds, believes the Study should cease in the interests of health, safety or well being of Study subjects..

Řešitelské centrum od Zadavatele nebo jeho zmocněnce, vráceny v souladu s instrukcemi PRA. Příslušné přepravní náklady uhradí PRA.

(d) Poskytuje-li zadavatel řešitelskému centru vybavení, bude řešitelské centrum toto vybavení používat výhradně k provádění studie a v souladu s veškerými písemnými návody k použití poskytnutými výrobcem vybavení nebo zadavatelem. Takové vybavení je vlastnictvím zadavatele nebo jeho zmocněnce a na písemnou žádost zadavatele nebo po dokončení studie musí být na náklady zadavatele vráceno zadavateli (nebo jeho zmocněnci). Řešitelské centrum vynaloží přiměřenou péči, aby zajistilo údržbu vybavení v době, kdy je má v držení, za předpokladu, že náklady na údržbu a opravy spojené s běžným opotřebením nese zadavatel.

9. PLATNOST SMLOUVY

(a) Tato Smlouva vstoupí v platnost k datu účinnosti A a bude pokračovat, dokud tato Studie nebyla ukončena v Zdravotnickém zařízení.

(b) Zadavatel nebo PRA může tuto Smlouvu kdykoli a z jakéhokoli důvodu písemně vypovědět; platnost Smlouvy skončí uplynutím výpovědní lhůty třiceti (30) dní nebo bezprostředně po doručení písemné výpovědi kteroukoli smluvní stranou, která má dostatečné důvody věřit, že studie má být ukončena v zájmu zdraví, bezpečnosti nebo pohody subjektů studie.

PRAHEALTHSCIENCES

(c) Upon the effective date of termination of this Agreement, an accounting shall be conducted by the Site, subject to verification by PRA. Following PRA's receipt of adequate documentation, PRA will pay for:

(i) all services properly rendered and monies properly expended by the Site, through the effective date of termination which have not yet been paid by PRA; and
(ii) non-cancelable obligations properly incurred for the Study by the Site prior to receipt of notice of termination.

(d) If the Site has been paid any amounts which have not been earned hereunder as of the date of termination, the Institution shall promptly return to PRA all such unearned funds within 30 days.

(e) Immediately upon receipt of a notice of termination, the Investigator shall stop screening and enrolling subjects into the Study and shall, as directed by PRA, cease conducting Study procedures on subjects already enrolled in the Study, to the extent medically permissible, and to cease, to the extent reasonably feasible, from incurring any additional Study expenses.

(c) K datu účinnosti zrušení této Smlouvy provede Řešitelské centrum vyúčtování, které ověří PRA. Jakmile PRA obdrží příslušnou dokumentaci, zaplatí Zdravotnickému zařízení:

(i) za veškeré poskytnuté služby a částky, které Řešitelské centrum řádně vynaloží do data zániku Smlouvy, které PRA doposud neuhradila; a
(ii) nezrušitelné závazky, které Řešitelskému centru řádně vznikly v souvislosti s prováděním studie před tím, než mu byla doručena výpověď.

(d) Jestliže Řešitelské centrum obdrželo nějaké zálohy, které nebyly do data zániku řádně využity, Zdravotnické zařízení veškeré tyto nevyužité zálohy bezodkladně vrátí PRA do 30 dnů.

(e) Okamžitě po obdržení výpovědi Zkoušející zastaví screening a nábor subjektů do studie a, jak je nařízeno PRA, přestane s prováděním studijních procedur na subjektech již zařazených do studie v lékařsky přípustném rozsahu a přestane v přiměřeně proveditelném rozsahu vytvářet jakékoli další náklady na studii.

10. INSURANCE.

The parties acknowledge that Sponsor will ensure adequate provision is made by way

10. POJIŠTĚNÍ

Smluvní strany berou na vědomí, že Zadavatel přijme opatření ve formě pojištění

PRAHEALTHSCIENCES

of insurance or indemnity arrangements sufficient to meet its obligations and liabilities under applicable laws as the sponsor of the Study, in particular towards Study subjects for personal injury arising as a result of participation in the Study.

nebo odškodnění dostatečných k tomu, aby splnil své závazky a povinnosti jako zadavatel Studie v souladu s příslušnými zákony, zejména odpovědnost vůči subjektům studie za újmu na zdraví následkem jejich účasti ve Studii.

11. INDEMNITY.

Indemnification by the Sponsor is covered under a separate indemnification letter (LOI Exhibit C).

11. ODŠKODNĚNÍ

Podmínky odškodnění ze strany Zadavatele jsou upraveny v samostatném Závazku odškodnění (LOI – Příloha C).

12. STATUS OF SPONSOR.

In order to satisfy pre-existing contractual obligations owed by PRA to the Sponsor, the parties agree that the Sponsor and its affiliates are the intended third-party beneficiaries of the rights under this Agreement, and accordingly has concomitant enforceable rights in relation to this Clause. The Parties acknowledge that conferring third-party beneficiary status upon the Sponsor and its affiliates is a direct and material purpose of the Parties entering into this Agreement. Rights under this Clause 12 cannot be modified without the Sponsor's consent. To the extent applicable law does not allow vesting of any rights directly in Sponsor under this Agreement, such rights will vest in PRA, on Sponsor's behalf and PRA may grant licenses to the Sponsor to effect such rights.

12. STATUT ZADAVATELE

Aby byly naplněny existující smluvní závazky, které má PRA vůči Zadavateli, smluvní strany se dohodly, že Zadavatel a přidružené osoby jsou podle této Smlouvy zamýšlenými osobami oprávněnými ze smlouvy ve prospěch třetího, a tudíž mají vzhledem k tomuto článku příslušná vymahatelná práva. Smluvní strany berou na vědomí, že udělení statutu osoby oprávněné ze smlouvy ve prospěch třetího Zadavateli a přidruženým osobám je přímým a hmotným důvodem uzavření této Smlouvy smluvními stranami. Práva podle tohoto článku 12 nelze upravit bez souhlasu Zadavatele. V rozsahu, ve kterém příslušné zákony nedovolují zákonné nabytí práv podle této Smlouvy přímo Zadavatelem, nabude těchto práv PRA jménem Zadavatele a může Zadavateli poskytnout oprávnění k výkonu těchto práv.

13. CERTIFICATIONS.

(a) The Institution and the Investigator hereby individually certify that they have not been debarred or disqualified from participating in clinical research under any laws or regulations. If

13. POTVRZENÍ

(a) Zdravotnické zařízení a Zkoušející tímto individuálně potvrzují, že nebyli žádným právním ani jiným předpisem zbaveni práva ani prohlášeni nezpůsobilým provádět klinická

PRAHEALTHSCIENCES

during the term of this Agreement, the Institution or the Investigator (i) becomes debarred or disqualified or (ii) receives notice or threat of an action with respect to its debarment or disqualification, the Institution and/or the Investigator, as the case may be, shall notify PRA immediately.

hodnocení. Jestliže po dobu platnosti této Smlouvy bude Zdravotnickému zařízení nebo zkoušejícímu(i) zastavena činnost nebo bude diskvalifikován,, nebo (ii) obdrží oznámení o žalobě nebo hrozbě zbavení práva nebo prohlášení za nezpůsobilé, Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející o tom bude bezodkladně informovat PRA.

(b) The Institution and the Investigator hereby individually certify that they have not and will not use in any capacity the services of any individual or entity which has been debarred or disqualified from participating in clinical research under any laws or regulations. In the event that the Institution or the Investigator becomes aware of the debarment, threatened debarment, disqualification or threatened disqualification of any such individual or entity, the Institution and/or the Investigator, as the case may be, shall notify PRA immediately.

(b) Zdravotnické zařízení a zkoušející tímto potvrzují, že nevyužívali ani nebudou využívat v žádném ohledu jakékoli služby jednotlivců nebo sdružení, které jsou zbaveny práva nebo prohlášeny za nezpůsobilé provádět klinická hodnocení na základě jakýchkoli zákonů či předpisů. Jestliže se Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející dozví o skutečném nebo hrozícím zbavení práva nebo o skutečném či hrozícím prohlášení nezpůsobilosti některých jednotlivců nebo sdružení, bezodkladně o tom bude informovat PRA.

(c) The Institution and the Investigator declare that neither the Investigator nor any member of the Study Team is subject to any conflicting obligations or legal impediments and/or has any financial, contractual or other interests in the outcome of the Study that might interfere with the performance of the Study or that is likely to affect the reliability and robustness of the data generated in the Study. The Investigator shall inform the Sponsor immediately upon learning of the existence of any financial arrangement or interest between the Investigator or member of the Study Team and the

(c) Zdravotnické zařízení a Zkoušející prohlašují, že ani u Zkoušejícího, ani u žádného člena týmu studie neexistují konfliktní závazky ani zákonné překážky, ani finanční, smluvní nebo jiné zájmy na výsledku Studie, které by mohly být na překážku provádění Studie, nebo které by mohly ovlivnit spolehlivost a důvěryhodnost údajů získaných ve studii. Zkoušející bude neprodleně informovat Zadavatele, když zjistí existenci jakéhokoli finančního ujednání nebo zainteresovanosti mezi Zkoušejícím nebo členem týmu studie a Zadavatelem.

PRAHEALTHSCIENCES

Sponsor.

(c) The Institution and Investigator individually warrant and promise that, in connection with this Agreement, it/he/she has not and will not (directly or indirectly) make any improper payment or offer (or authorizing another to pay or offer) money or anything of value to a government official or any other person connected with the provision of services under this Agreement, in order to improperly influence any act or decision of such official or person, to induce such official or person to do or omit to do any act in violation of his or her relevant duty, to obtain any improper advantage, to procure improper performance of a function or activity associated with this Agreement or in the case of a government official, to induce such official to use his or her influence improperly to affect or influence any act or decision of a government.

(d) Zdravotnické zařízení a Zkoušející každý za sebe prohlašují a slibují, že v souvislosti s touto Smlouvou neposkytli ani neposkytnou, nenabídli ani nenabídnou (přímo ani nepřímo) žádnou nedovolenou platbu (ani nedovolí jiným osobám, aby ji poskytly nebo nabídly), peníze ani jiné hodnotné plnění státnímu úředníkovi, s cílem nedovoleně ovlivnit úkon nebo rozhodnutí takové úřední osoby, přimět úřední osobu, aby v rozporu se svými povinnostmi provedla určitý úkon nebo se jej zdržela, získat neoprávněnou výhodu, anebo podnítit státního úředníka k nedovolenému použití jeho vlivu ke změně nebo ovlivnění úkonu nebo rozhodnutí státního orgánu.

14. ASSIGNABILITY.

Site may not assign any of its rights or delegate any performance under this Agreement, voluntarily or involuntarily, whether by merger, consolidation, dissolution, operation of law, or any other manner except with the prior written consent of PRA, and any purported assignment or delegation without PRA's written consent is void. Except for the third-party beneficiary rights granted to the Sponsor and its affiliates in this Agreement, any person who is not a party to this Agreement shall not have any rights under it and shall not be able to enforce any term of this Agreement.

14. POSTOUPENÍ

Řešitelské centrum není oprávněno postoupit svá práva ani delegovat nějaké výkony dobrovolně či nedobrovolně, ať již na základě fúze, sloučení, zrušení, působením práva nebo jakýmkoli jiným způsobem vyjma s předchozím písemným souhlasem PRA a jakékoli domnělé postoupení nebo delegování bez písemného souhlasu PRA je neplatné. S výjimkou práv vyplývajících ze smlouvy ve prospěch třetího, udělených Zadavateli a přidruženým osobám touto Smlouvou, nemá žádná osoba, která není smluvní stranou, žádná práva podle této Smlouvy a nemůže vymáhat plnění žádné podmínky této Smlouvy.

PRAHEALTHSCIENCES

15. NOTICES.

With the exception of Study funds paid by PRA pursuant to Section 2 hereof, all notices required or permitted to be given under this Agreement shall be in writing and shall be (a) delivered personally, (b) sent by certified mail, or (c) sent by a nationally-recognised courier guaranteeing next-day delivery, to the recipients below. The parties agree that changes to the addresses below for receipt of notices under this Section may be effected by a letter signed by the relevant party and does not require an amendment to this Agreement signed by all parties:

If to PRA: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o
C/O Pharm Research Associates (UK) Ltd
500 South Oak Way, Green Park
Reading, Berkshire, RG2 6AD
United Kingdom
Attention: Director of Global Contracts

If to the Institution:
Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
Attention: [redacted]

If to the Investigator:
[redacted]
Krajská zdravotní, a.s.- Nemocince Most, o.z.
J.E.Purkyně 270
434 64 Most
Attention: [redacted]

If to the Sponsor:
ASTRAZENECA AB
Södertälje
SE-15185

15. OZNAMOVÁNÍ

S výjimkou prostředků na provádění studie, které uhradí PRA v souladu s částí 2 této smlouvy, musí být veškerá oznámení, která mají nebo mohou být podávána podle této Smlouvy, v písemné formě a musí být (a) doručeny osobně, (b) zaslány poštou jako doporučená zásilka nebo (c) zaslány celostátně uznávanou kurýrní službou zaručující doručení následujícího dne, a to příjemcům uvedeným níže. Smluvní strany se dohodly, že změny adres uvedených níže pro příjem oznámení dle této části mohou být sděleny dopisem podepsaným příslušnou smluvní stranou a nevyžadují dodatek k této smlouvě podepsaný všemi smluvními stranami:

Pokud jsou určeny proPRA: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o
C/O Pharm Research Associates (UK) Ltd
500 South Oak Way, Green Park
Reading, Berkshire, RG2 6AD
United Kingdom
r of Global Contracts

Pokud jsou určeny pro Zdravotnické zařízení:
Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
K rukám: [redacted]

Pokud jsou určeny pro Zkoušejícího:
[redacted]
Krajská zdravotní, a.s.- Nemocince Most, o.z.
J.E.Purkyně 270
434 64 Most
K rukám: [redacted]

Pokud jsou určeny pro zadavatele:
ASTRAZENECA AB
Södertälje
SE-15185

PRAHEALTHSCIENCES

Sweden
Attention: [redacted]

Švédsko
K rukám: [redacted]

16. USE OF NAMES.

The Institution and Investigator shall not use the name, symbols and/or trademarks of PRA or the Sponsor in any form of publicity in connection with the Study unless explicitly approved by PRA or the Sponsor in advance or specifically allowed under the terms of this Agreement. Institution and Investigator agree that, in accordance with applicable laws, Sponsor may make public the amount of funding provided hereunder for the conduct of the Study and may identify Institution and Investigator as part of this disclosure or as part of any Study recruitment activities or other Study-related meetings.

16. UŽÍVÁNÍ NÁZVŮ

Zdravotnické zařízení a Zkoušející nejsou oprávněni používat v jakékoli formě publicity v souvislosti se studií název, symboly, případně ochranné známky PRA nebo Zadavatele, pokud to výslovně předem PRA nebo Zadavatel neschválí. Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí s tím, že v souladu s platnými předpisy může zadavatel zveřejnit výši prostředků poskytnutých na provádění studie na základě této smlouvy, a v rámci tohoto zveřejnění může identifikovat Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího nebo Studijní náborové aktivity nebo další jednání související se Studií.

17. WAIVER; SEVERABILITY.

No waiver of any term or condition of this Agreement whether by conduct or otherwise in any one or more instances shall be deemed to be or construed as a further or continuing waiver of such term or condition, or of any other term or condition of this Agreement. If any terms or conditions of this Agreement are held to be invalid, illegal or unenforceable the remaining terms and conditions contained herein shall not be affected.

17. VZDÁNÍ SE PRÁV, ODDĚLITELNOST USTANOVENÍ

Žádné prominutí splnění některých podmínek nebo ustanovení této smlouvy, ať už jednáním nebo jinak, se nepovažuje nebo nebude vykládáno jako další nebo trvalé prominutí takových podmínek nebo jiných podmínek dle této smlouvy. V případě že některé podmínky nebo ustanovení této Smlouvy se stanou neplatnými, nicotnými, nezákonnými nebo nevynutitelnými v jakémkoli smyslu, potom platnost, zákonnost a vynutitelnost zbývajících podmínek a ustanovení obsažených v této smlouvě nebude dotčena nebo tímto narušena.

18. ENTIRE AGREEMENT; EXHIBITS; COUNTERPARTS.

This Agreement, including the Exhibits attached hereto, constitutes the full understanding of the parties with respect to the

18. ÚPLNOST SMLOUVY, PŘÍLOHY, VYHOTOVENÍ

Tato smlouva, včetně příloh, zakládá úplnou dohodu smluvních stran ohledně předmětu smlouvy a úplné vyjádření podmínek

PRAHEALTHSCIENCES

subject matter hereof and a complete and exclusive statement of the terms of their agreement, and no terms, conditions, understanding or agreement purporting to amend, modify, vary or waive the terms of this Agreement shall be binding unless made in writing and signed by an authorised representative of each party hereto. This Agreement and any amendment hereto may be executed in several counterparts, each of which shall be deemed an original but taken together shall constitute one and the same instrument. The priority language of this Agreement will be Czech language.

jejich ujednání, a žádné podmínky, ujednání ani dohody, o kterých se má za to, že doplňují, mění, upravují nebo promíjejí podmínky této Smlouvy, nejsou platné, ledaže jsou v písemné formě a podepsané zmocněnými zástupci smluvních stran. Tato Smlouva a veškeré její dodatky mohou být uzavřeny v několika vyhotoveních, z nichž se každé vyhotovení považuje za originál, ale které společně zakládají jeden a tentýž dokument. Rozhodným jazykem této Smlouvy je český jazyk.

19. CONTINUING OBLIGATION; SURVIVAL OF PROVISIONS.

Except as otherwise specifically provided herein, termination of this Agreement shall not relieve any party hereto from any obligation under this Agreement that accrued or arose from facts and circumstances in existence prior thereto. In addition, the provisions of this Agreement that by their nature contemplate continuing obligations shall survive expiration or termination of this Agreement.

19. TRVALÉ ZÁVAZKY, PLATNOST USTANOVENÍ

Pokud není v této Smlouvě konkrétně uvedeno jinak, zánikem této Smlouvy není žádná smluvní strana osvobozena od svých závazků podle této Smlouvy, které vznikly nebo vyplynuly ze skutečností a okolností existujících před jejím zánikem. Mimo to, ustanovení této Smlouvy, které ze své povahy doplňují přetrvávající závazky, platí i po uplynutí platnosti nebo po zániku této Smlouvy.

20. GOVERNING LAW.

This Agreement shall be governed by the laws of the Czech republic. All disputes arising from this Agreement will be exclusively solved by relevant and locally relevant courts of the Czech Republic.

20. ROZHODNÉ PRÁVO; ŘEŠENÍ SPORŮ.

Tato Smlouva se řídí právním řádem České Republiky bez možnosti uplatnění kolizních norem. Spory vzniklé z této smlouvy jsou oprávněny řešit výlučně věcně a místně příslušné soudy České republiky.

SIGNATURES APPEAR ON FOLLOWING PAGE

PODPISY JSOU UVEDENY NA NÁSLEDUJÍCÍ STRANĚ.

PRAHEALTHSCIENCES

IN WITNESS WHEREOF, the parties have caused this Agreement to be executed by their duly authorised representatives on the date(s) indicated below, but effective for all purposes as of the Effective Date.

NA DŮKAZ TOHO řádně zmocnění zástupci smluvních stran podepsali tuto Smlouvu dne, jak je uvedeno dále, ale s účinností pro všechny účely k datu účinnosti.

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. / Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.

By / Podepsal: [redacted]
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce
Name / Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date / Datum: 10 June 2015

INSTITUTION / ZDRAV[redacted]ÍZENÍ

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podp[redacted]stupce
Name/ Jméno: Ing. Petr Fiala

Title/ Funkce: General Director / Generální ředitel

Date / Datum: 28 -07- 2015

06 Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
IČ: 25488627
DIČ: CZ 25488627

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: [redacted]

Date / Datum: 30 June 2015

PRAHEALTHSCIENCES

EXHIBIT A
PAYMENT TERMS

PŘÍLOHA A
PLATEBNÍ PODMÍNKY

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

EXHIBIT B / PŘÍLOHA B
BUDGET / ROZPOČET

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

[redacted]

PRAHEALTHSCIENCES

PRAHEALTHSCIENCES

EXHIBIT C / PŘÍLOHA C
IDEMNITY LETTER / ODŠKODNOVACÍ DOPIS

CONTRACT AMENDMENT #1

THIS CONTRACT AMENDMENT #1 ("**Contract Amendment #1**"), dated as of **10th May, 2016** ("Effective Date"), is by and between

Krajská zdravotní, a.s., located at Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Czech Republic, Identification number (IČ): 25488627, TAX ID (DIČ): CZ25488627, represented by Ing. Petr Fiala, the general director (the "**Institution**")

and

[redacted], an employee of the Institution acting within the scope of his/her employment, located at Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z. located at J.E.Purkyně 270, 434 64 Most, Czech Republic, who shall serve as the principal investigator ("**Investigator**") for the Study as defined below.

and

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, Identification number (IČ): 27636852, TAX ID (DIČ: CZ27636852, represented by [redacted] proxy, ("**PRA**").

The Institution and the Investigator may be collectively referred to as the "**Site**".

ASTRAZENECA AB, located at Södertälje, SE-15185, Sweden (the "**Sponsor**") is the sponsor with respect to the Study identified below and has retained PRA (under a separate written agreement) to serve as the Sponsor's contract research organization to manage the Study on its behalf.

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ
DODATEK Č. 1

TENTO DODATEK Č. 1 („**Dodatek č. 1**") nabývá účinnosti dne **10 května, 2016** (dále jen „datum účinnosti"), a uzavírá se mezi

Krajská zdravotní, a.s., se sídlem Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Česká republika, IČ: 25488627, DIČ: CZ25488627, zastoupena Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem (dále jen „**Zdravotnické zařízení**")

a

[redacted], zaměstnancem Zdravotnického zařízení jednajícího v rámci jeho pracovního poměru s místem výkonu práce v Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z., J.E.Purkyně 270, 434 64 Most, Česká republika, který bude působit jako hlavní zkoušející (dále jen „**Zkoušející**") pro níže uvedenou Studii ve smyslu níže uvedeném

a

společností **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.** se sídlem Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7, Česká republika, IČ: 27636852, DIČ: CZ27636852, zastoupena [redacted], prokuristkou (dále jen „**PRA**").

Zdravotnické zařízení a Zkoušející mohou být dále souhrnně označováni jen jako „**Řešitelské centrum**".

Společnost ASTRAZENECA AB, se sídlem Södertälje, SE-15185, Švédsko (dále jen "**Zadavatel**") bude vykonávat roli Zadavatele pro Studii jak je definována níže, a která smluvně pověřila společnost PRA (v rámci samostatné smlouvy) k tomu, aby působila jako smluvní výzkumná organizace pro společnost AstraZeneca ve vztahu k vedení a organizaci provádění Studie.

[redacted]

WITNESSETH:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement, dated 28 July, 2015 (the "**Agreement**") between and among the parties, PRA retained the Institution and Investigator to perform the research study entitled **"A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime, in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs)"** (the "**Study**"), bearing protocol number D4280C00016 (the "**Protocol**") sponsored by the Sponsor, as more particularly described in the Agreement; and

WHEREAS, the Parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment #1;

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

1. **Payment Terms and Budget.** Parties hereby agree that the Exhibit A Payment Terms and Exhibit B Budget of the Agreement is hereby deleted in its entirety and replaced with the new Exhibit A and Exhibit B attached to this Contract Amendment # 1. In addition, section 2 (a) and (b) of the Agreement is hereby deleted and replaced as follows:

   (a) PRA will pay the Institution, the Investigator and Study Team members according to the Payment Terms attached hereto as Exhibit A

PROHLAŠUJÍC

JELIKOŽ, dle podmínek smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené dne 28 července 2015 (dále jen "**Smlouva**") mezi Stranami, PRA pověřila Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího provést klinickou výzkumnou studii pod názvem **„Jednoduše zaslepené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost ceftazidimu a avibaktamu ve srovnání s cefepimem u dětí od 3 měsíců do 18 let věku s komplikovanou infekcí močových cest (cUTIs)"** (dále jen „**studie**"), s číslem protokolu D4280C00016 (dále jen „**Protokol**") financovanou Zadavatelem a podrobněji popsána ve Smlouvě; a

JELIKOŽ, si Strany tímto uzavírají další dohodu za účelem změny Smlouvy a přejí si zachytit tuto změnu tímto Dodatkem č. 1;

Z TOHO DŮVODU, s ohledem na předpoklady a vzájemné závazky, dohody a podmínky dále stanovených, se Strany dohodly následně:

1. **Platební podmínky a rozpočet.** Smluvní strany souhlasí s tím, že Příloha A Platební podmínky a Příloha B Rozpočet Smlouvy bude odstraněna v celém rozsahu a nahrazena novou Přílohou A a Přílohou B vloženými do tohoto Dodatku č. 1. Dále, článek 2 (a) a (b) Smlouvy je tímto odstraněn a nahrazen následovně:

   (a) PRA zaplatí Zdravotnickému zařízení, Zkoušejícímu a členům studijního týmu úhradu v

[redacted]

("Payment Terms") and the Budget attached hereto as Exhibit B ("Budget"), upon receipt of invoices and other appropriate documentation as specified therein. Payments de hereunder are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by PRA from Sponsor. PRA shall exercise reasonable efforts to ensure timely receipt of pass through payments from Sponsor.

souladu s platebními podmínkami, jak je uvedeno v příloze A (dále jen „platební podmínky") a s rozpočtem uvedeným příloze B (dále jen „rozpočet"), a to na základě doručení faktur a dalších příslušných dokladů v souladu s rozpočtem. Úhrady splatné podle této Smlouvy znamenají prostředky poskytované Zadavatelem a budou zaplaceny poté, kdy je PRA obdrží od Zadavatele. PRA vynaloží přiměřené úsilí, aby obdržela úhrady od Zadavatele včas.

(b) The Institution, the Investigator and Study Team members as payees (individually as "Payee", collectively as "Payees") shall provide full payment instructions and bank details, in writing to PRA in the Payment Information Checklist ("PIC"), before any payment can be made. The Payee is obliged to inform PRA, in writing, of any changes or required updates of payment instructions and/or bank details. The parties agree that any change of or update to the Payee's bank details contained in the PIC may be effected through a written notice and shall not of itself require a formal Amendment to this Agreement.

(b) Zdravotnické zařízení, Zkoušející a členové studijního týmu, jakožto příjemci platby (dále jen jednotlivě jako "příjemce platby", společně jako „příjemci platby") poskytnou písemně společnosti PRA kompletní platební pokyny a bankovní spojení , a to na formuláři platebních údajů (dále jen „PIC") předtím, než bude možno uskutečnit jakoukoliv platbu. Příjemce platby je povinen písemně informovat PRA o jakýchkoliv změnách nebo požadovaných aktualizacích v platebních pokynech a/nebo bankovním spojení. Smluvní strany sjednávají, že změny nebo aktualizace bankovního spojení příjemce platby obsažené v PIC mohou být prováděny písemným oznámením, a samy o sobě nevyžadují uzavření dodatku k této smlouvě.

2. **Ratification of Balance of**

2. **Ratifikace bilance Smlouvy.** Ve

[redacted]

Agreement. In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.

3. **Headings.** The headings in this Contract Amendment #1 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.

všech ostatních ohledech, podmínky Smlouvy jsou ratifikování a potvrzené každou ze smluvních stran.

3. **Označení.** Označení tohoto Dodatku č. 1 je pro zjednodušení pouze referenční a nemá vliv na jeho celkový výklad.

[redacted]

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment #1 as of the date first written above.

NA DŮKAZ TOHO, Smluvní strany, každá zastoupena svým pověřeným zástupcem, podepsaly tento Dodatek č. 1 ke dni uvedenému výše.

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O.

By / Pode[redacted]
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce
Name / Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date / Datum: 19 May 2016

INSTITUTION / ZDRAVO[redacted]ENÍ

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis [redacted]pce
Name/ Jméno: Ing. Petr Fiala

Title/ Funkce: General Director / Generální ředitel

Date / Datum: 29 -06- 2016

06 Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
IČ: 25488627
DIČ: CZ 25488627

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Principal Investigator/Hlavní zkoušející

Date / Datum: 10 -06- 2016

[redacted]

READ AND ACKNOWLEDGE / PRO UZNÁNÍ A PŘIJETÍ

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Sig[redacted]ce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Sub-Investigator / Spoluzkoušející

Date / Datum: 10 -06- 2016

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podpi[redacted] zástupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Sub-Investigator / Spoluzkoušející

Date / Datum: 13 -06- 2016

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Sub-Investigator / Spoluzkoušející

Date / Datum: 13 -06- 2016

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podp[redacted]tupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce:

Date / Datum: 13 -06- 2016

[redacted]

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date / Datum: 10 -06- 2016

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno:

Title/ Funkce: Microbiologist / mikrobiolog

Date / Datum: 14 -06- 2016

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno:

Title/ Funkce: Pharmacist / Lékárník

Date / Datum: 14 -06- 2016

EXHIBIT A
PAYMENT TERMS

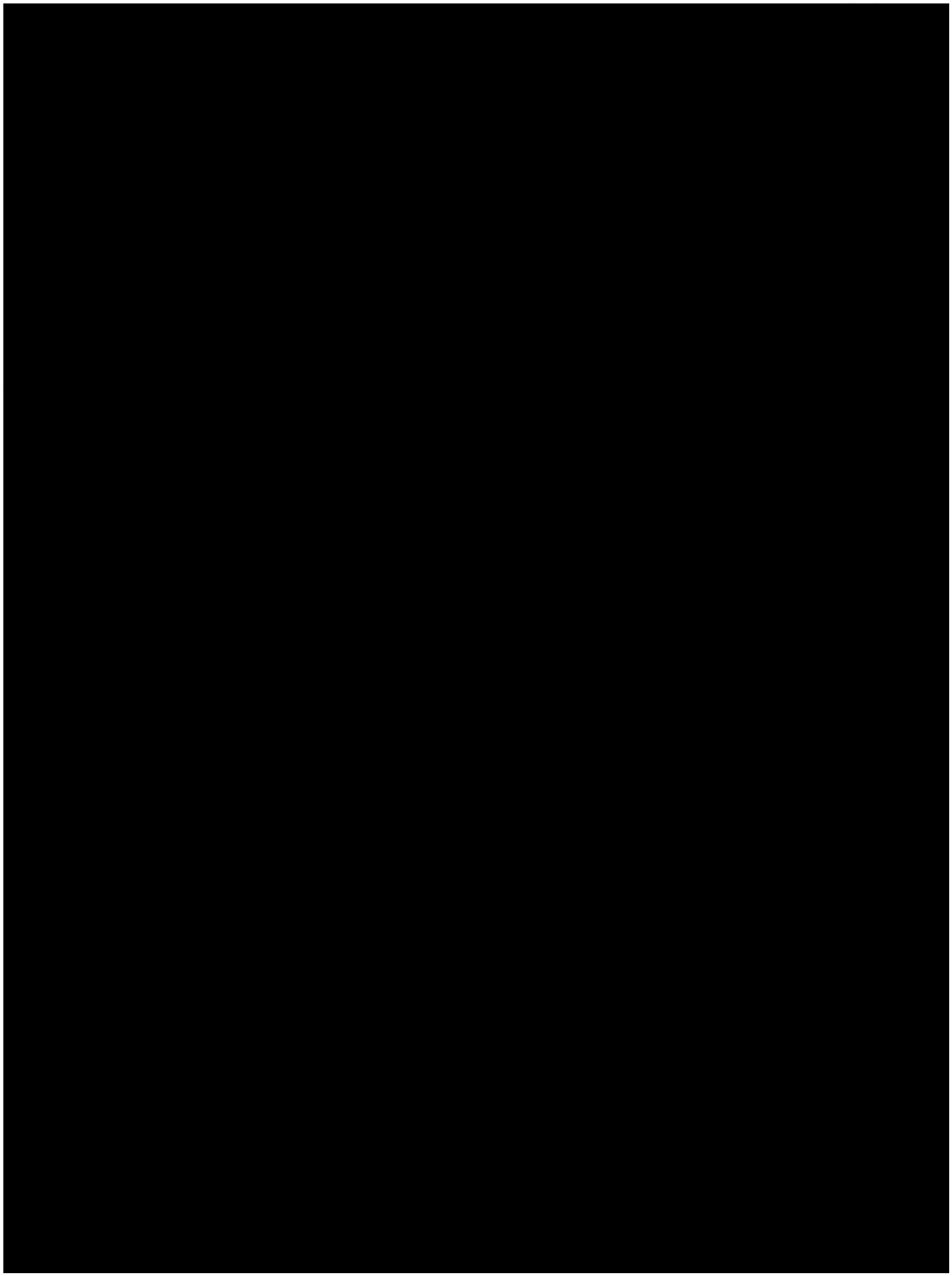
PŘÍLOHA A
PLATEBNÍ PODMÍNKY

[redacted]

[redacted]

[redacted]

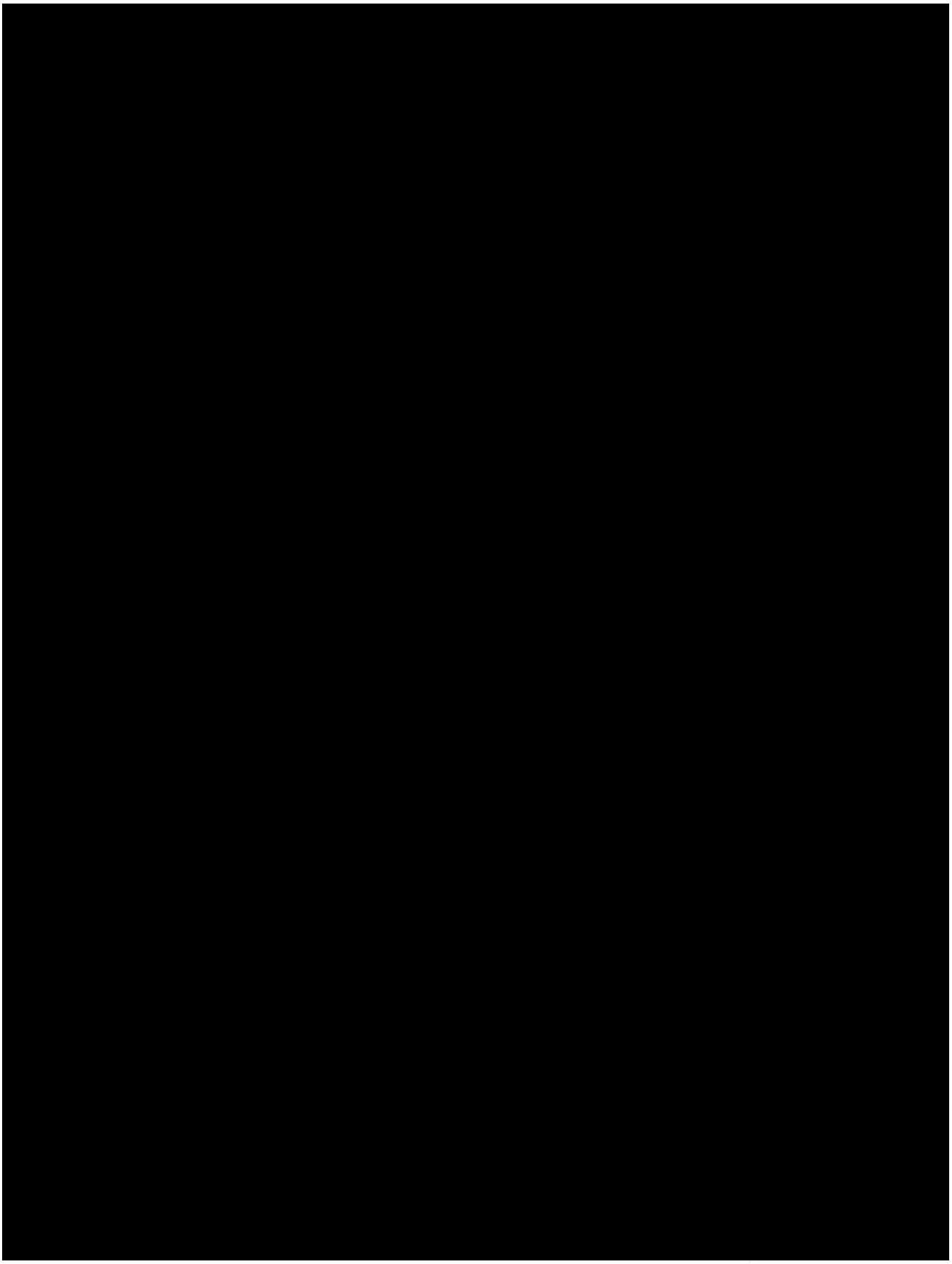
[redacted]



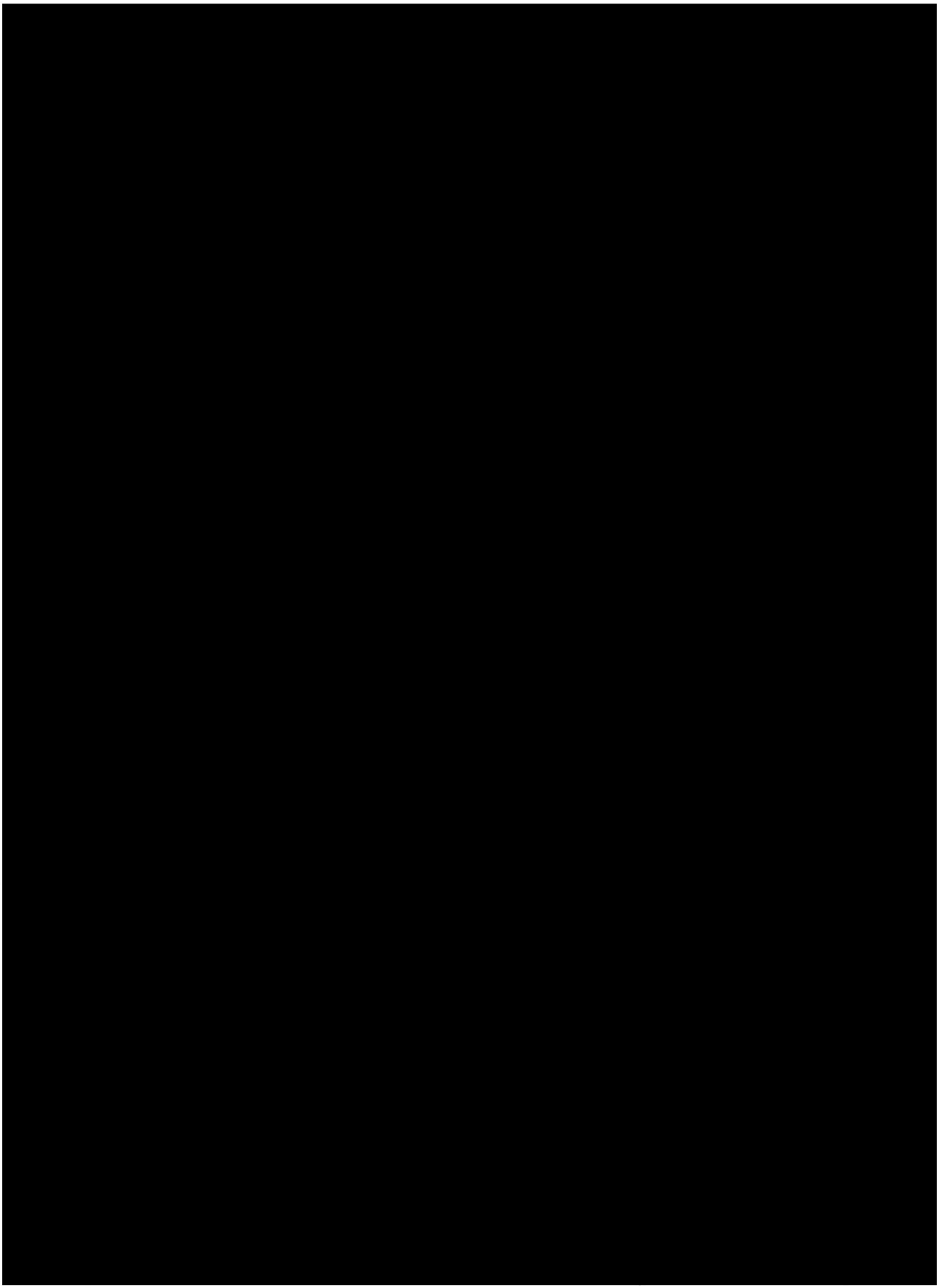
[redacted]

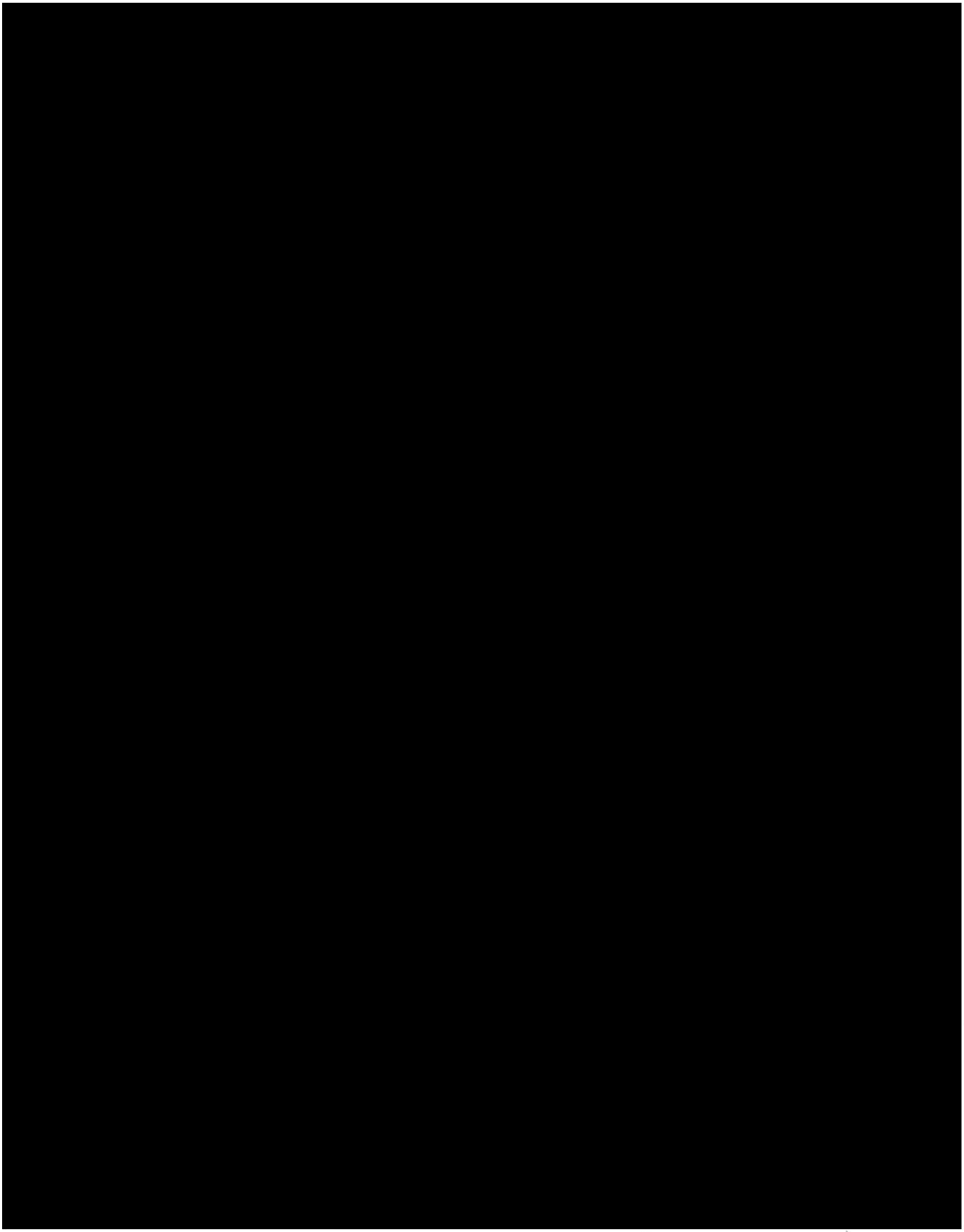
EXHIBIT B / PŘÍLOHA B
BUDGET / ROZPOČET

[redacted]

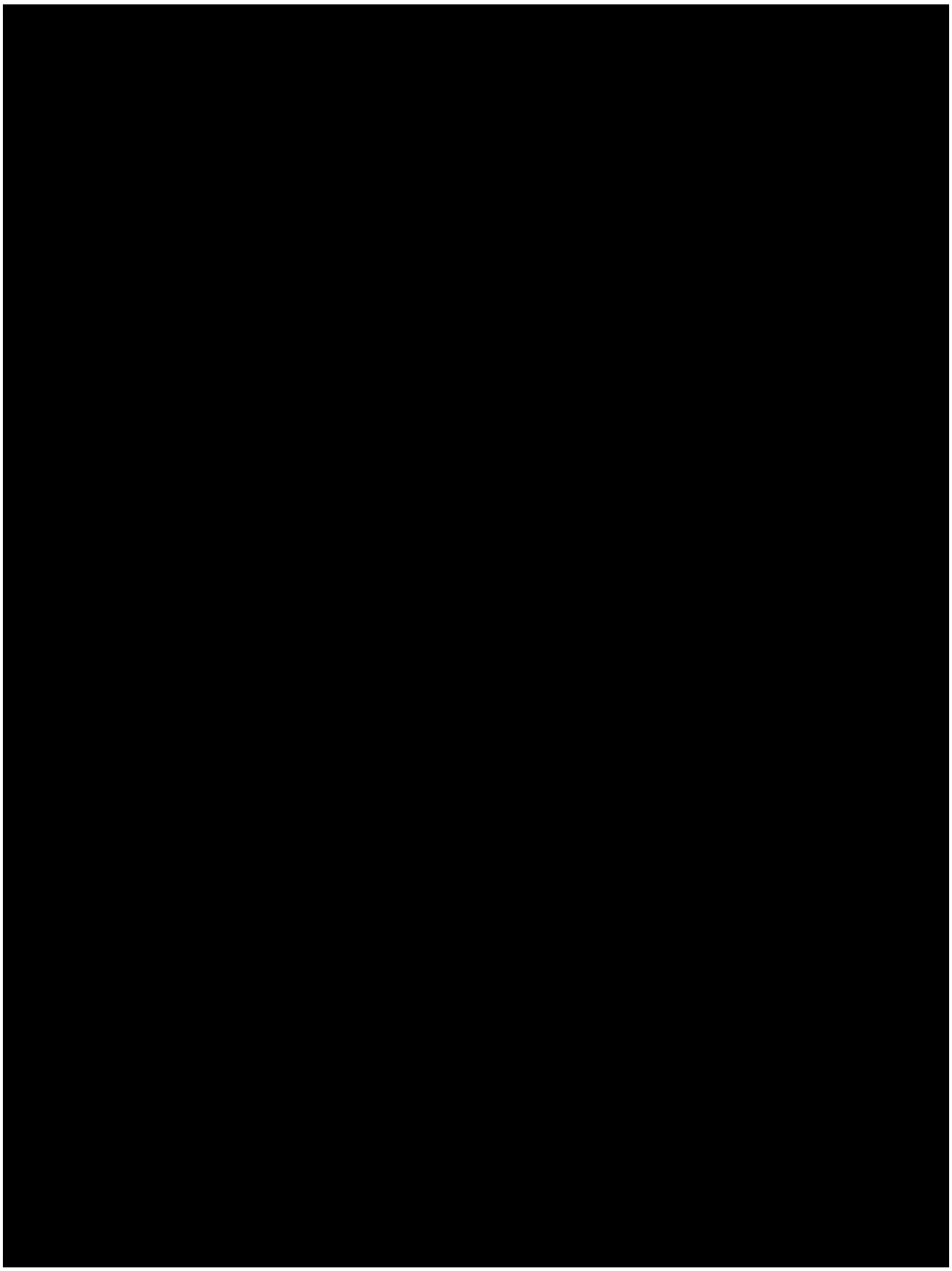


[redacted]





[redacted]



PRAHEALTHSCIENCES

Jankovcova 1569/2c • 170 00 Praha 7 Czech Republic
P [redacted] • F [redacted]

prahs.com

30 January 2017

Krajská zdravotní, a.s.,
Sociální péče 3316/12a
Severní Terasa
400 11 Ústí nad Labem,
Czech Republic

Attn: Director / Principal Investigator

RE: Clinical Trial Agreement among Krajská zdravotní, a.s. ("Institution"), MUDr. Jiří Biolek ("Investigator"), and Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. ("PRA") dated as of 28th July, 2015, as amended by Contract Amendment #1 dated as of 10th May, 2016 (the "Agreement")

Study Title: "**A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime, in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs)**" (the "Study") bearing protocol number **D4280C00016**

Investigator: [redacted]

To Whom It May Concern:

The purpose of this letter is to notify you of a change to document and attest that the document entitled Contract Amendment #1 ("Contract Amendment #1") to Clinical Trial Agreement between Institution, Investigator and PRA dated as of 10th May, 2016 ("Effective Date"), shall in fact

30. ledna, 2017

Krajská zdravotní, a.s.,
Sociální péče 3316/12a
Severní Terasa
400 11 Ústí nad Labem,
Česká republika

K rukám: Ředitel / Hlavní Zkoušející

RE: Smlouva o provedení klinického hodnocení mezi Krajská zdravotní, a.s. ("Zdravotnické zařízení"), MUDr. Jiří Biolek ("Zkoušející"), a společností Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. ("PRA") ze dne 28. července, 2015, ve znění Dodatku č. 1 ze dne 10. května, 2016 ("Smlouva")

Studie: "**Jednoduše zaslepené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost ceftazidimu a avibaktamu v kombinaci s metronidazolem, ve srovnání s cefepimem u dětí od 3 měsíců do 18 let věku s komplikovanou infekcí močových cest (cUTIs)**" ("Studie") s číslem protokolu **D4280C00016**

Zkoušející: [redacted]

Dotčeným osobám:

Účelem tohoto oznámení je upozornit Vás na změny dokumentů a potvrzení, že dokument s názvem Dodatek č. 1 ("Dodatek č. 1") ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení mezi Zdravotnickým zařízením, Zkoušejícím a PRA ze dne 10. května, 2016 ("Datum

PRAHEALTHSCIENCES

Jankovcova 1569/2c • 170 00 Praha 7 Czech Republic
P [redacted] • F [redacted]

prahs.com

be effective retrospectively to the Effective Date of Clinical Trial Agreement, i.e. 28 July, 2015 as affected changes covered by Contract Amendment #1 relates to the Agreement and amendments thereto. The Effective Date "10 May, 2016" stated to the Preamble of the Contract Amendment #1 is hereby stricken and replaced with "dated retrospectively as of 28 July, 2015".

All other clauses of the Agreement will remain in full force and effect. Please contact PRA with any questions regarding this matter. We look forward to continued collaborations with your site.

účinnosti") by měl být korektně datován zpětně k datu účinnosti Smlouvy o provedení klinického hodnocení, tedy k datu 28. července, 2015 a to z toho důvodu, že změny provedené Dodatkem č. 1 jsou aplikovatelné ke Smlouvě ve znění Dodatků. Datum účinnosti "10. května, 2016" uvedený v Preambuli Dodatku č. 1 je tímto odstraněn a nahrazen "retroaktivně ke dni 28. července, 2015".
Všechna ostatní ustanovení Smlouvy zůstanou v plné platnosti a účinnosti. Obraťte se na PRA s případnými dotazy týkající se této záležitosti. Těšíme se na pokračující spolupráci s Vaším centrem.

Sincerely,

S pozdravem,

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O.

By / Podepsa[redacted]
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce
Name / Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date / Datum: 07-February-2017

KRAJSKÁ ZDRAVOTNÍ A.S[redacted]

Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
IČ: 25488627
DIČ: CZ 25488627

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce
Name/ Jméno: Ing. Petr Fiala

Title/ Funkce: General Director / Generální ředitel

Date / Datum: 10-03-2017

[redacted]

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature[redacted]ného zástupce
Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Principal Investigator/Hlavní zkoušející

Date / Datum: 15-02-2017

ASSIGNMENT & CONTRACT AMENDMENT # 2

THIS CONTRACT AMENDMENT # 2 ("Contract Amendment # 2"), dated retrospectively as of **28 July 2015** (the "Effective Date"), is by and between

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, Czech Republic, Identification number (IČ): 27636852, TAX ID number (DIČ): CZ27636852, represented by [redacted] proxy (the "PRA Assignor"), and

Pharm Research Associates (UK) Ltd. located at 500 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6AD, United Kingdom (the "PRA Assignee") and

Krajská zdravotní, a.s., located at Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Czech Republic, Identification number (IČ): 25488627, TAX ID number (DIČ): CZ25488627, represented by Ing. Petr Fiala, the general director (the "Institution") and

[redacted], with workplace at Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z. located at J.E.Purkyně 270, 434 64 Most, Czech Republic (the "Investigator").

The Institution and the Investigator may be collectively referred to as the "**Site**".

ASTRAZENECA AB, located at Södertälje, SE-15185, Sweden (the "Sponsor") is the sponsor with respect to the Study identified below and has retained PRA (under a separate written agreement) to serve as the Sponsor's contract research organization to manage the Study on its behalf.

DOHODA O POSTOUPENÍ & DODATEK Č. 2

TENTO DODATEK Č. 2 („Dodatek č. 2") nabývá účinnosti retroaktivně ke dni **28 července, 2015** (dále jen „datum účinnosti"), a uzavírá se mezi

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. se sídlem Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7, Česká republika, IČ: 27636852, DIČ: CZ27636852, zastoupena [redacted], prokuristkou (dále jen „PRA Postupitel") a

Pharm Research Associates (UK) Ltd. se sídlem 500 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6AD, United Kingdom (dále jen "PRA Postupník") a

Krajská zdravotní, a.s., se sídlem Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Česká republika, IČ: 25488627, DIČ: CZ25488627, zastoupena Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem (dále jen „Zdravotnické zařízení") a

[redacted], s místem výkonu práce v Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z., J.E.Purkyně 270, 434 64 Most, Česká republika, (dále jen „Zkoušející").

Zdravotnické zařízení a Zkoušející mohou být dále souhrnně označováni jen jako „**Řešitelské centrum**".

Společnost **ASTRAZENECA AB,** se sídlem Södertälje, SE-15185, Švédsko (dále jen "Zadavatel") bude vykonávat roli Zadavatele pro Studii jak je definována níže, a která smluvně pověřila společnost PRA (v rámci samostatné smlouvy) k tomu, aby působila jako smluvní výzkumná organizace pro společnost AstraZeneca ve vztahu k vedení a organizaci provádění Studie.

WITNESSETH:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement dated 28 July, 2015, and as amended by Contract Amendment #1 dated retrospectively as of 28 July, 2015 (the "Agreement"), by and between the parties, PRA Assignor retained the Institution and the Investigator to perform the research study entitled **"A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime, in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs)"** (the "Study"), bearing protocol number **D4280C00016**, sponsored by ASTRAZENECA, AB ("Sponsor") as more particularly described in the Agreement; and

WHEREAS, the parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 2 ;

WHEREAS, the PRA Assignor wishes to assign all of its duties and responsibilities under the Agreement to PRA Assignee, and PRA Assignee is willing to accept such assignment. Institution and Investigator consents to such assignment, subject to the terms and conditions set forth below.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

1. **Change in the party to the Agreement.** With effects from the Effective Date above mentioned, all rights and obligations under the Agreement belonging to PRA Assignor are hereby assigned to the PRA Assignee and PRA Assignee hereby

PROHLAŠUJÍC

JELIKOŽ, dle podmínek smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené dne 28 července 2015, ve znění Dodatku č. 1 účinného retroaktivně ke dni 28. července, 2015 (dále jen "Smlouva") mezi Stranami, PRA postupitel pověřila Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího provést klinickou výzkumnou studii pod názvem **"Jednoduše zaslepené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost ceftazidimu a avibaktamu v kombinaci s metronidazolem, ve srovnání s cefepimem u dětí od 3 měsíců do 18 let věku s komplikovanou infekcí močových cest (cUTIs)"** (dále jen „studie") s číslem protokolu **D4280C00016**, financovanou ASTRAZENECA, AB („Zadavatel") a podrobněji popsána ve Smlouvě; a

JELIKOŽ, si Strany tímto uzavírají další dohodu za účelem změny Smlouvy a přejí si zachytit tuto změnu tímto Dodatkem č. 2;

JELIKOŽ, PRA Postupitel si tímto přeje převést veškeré své povinnosti a odpovědnosti ze Smlouvy PRA Postupníkovi, a PRA Postupník je ochoten přijmout toto postoupení. Zdravotnické zařízení a Zkoušející souhlasí s takovým postoupením za podmínek stanovených níže.

Z TOHO DŮVODU, s ohledem na předpoklady a vzájemné závazky, dohody a podmínky dále stanovené, se Strany dohodly následně:

1. **Změna smluvní strany Smlouvy.** S účinností od výše uvedeného data účinnosti jsou veškerá práva a povinnosti vyplývající ze Smlouvy náležící PRA Postupiteli přiděleny PRA Postupníkovi a PRA Postupník tímto přijímá takové postoupení. Všechny odkazy na PRA Postupitele ve

accepts such assignment. All references to PRA Assignor in the Agreement shall hereafter refer to PRA Assignee.

Smlouvě budou nadále odkazovat na PRA Postupníka.

For avoidance of doubt, the invoice information under Exhibit A - "Payment Terms" of the Agreement will be replaced by the following:

Za účelem vyloučení pochybností budou fakturační údaje uvedené v Příloze A – „Platební podmínky" Smlouvy nahrazeny následujícími údaji:

[redacted]

[redacted]

2. **Ratification of Balance of Agreement.** In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.

2. **Ratifikace bilance Smlouvy.** Ve všech ostatních ohledech, podmínky Smlouvy jsou ratifikování a potvrzené každou ze smluvních stran.

3. **Headings.** The headings in this Contract Amendment # 2 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.

3. **Označení.** Označení tohoto Dodatku č. 2 je pro zjednodušení pouze referenční a nemá vliv na jeho celkový výklad.

Signature Page follows

Následuje podpisová stránka

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment # 2 as of the date first written above.

NA DŮKAZ TOHO, Smluvní strany, každá zastoupena svým pověřeným zástupcem, podepsaly tento Dodatek č. 2 ke dni uvedenému výše.

PRA ASSIGNOR / PRA POSTUPITEL
PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O.

By / Podepsal: [redacted]
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date / Datum: 18 - JULY - 2017

PRA ASSIGNEE / PRA POSTUPNÍK
PHARM RESEARCH ASSOCIATES (UK) LTD.

By / Podepsal: [redacted]
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: [redacted]
PRA HS
VP Study Start Up
Clinical Operations

Title/ Funkce:

Date / Datum: 12 JUL 2017

INSTITUTION / ZDRAV[redacted]ZENÍ

By/ Podepsal: [redacted]
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce

Name/ Jméno: Ing. Petr Fiala

Title/ Funkce: General Director / Generální ředitel

Date / Datum: 16 -08- 2017

06 Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
IČ: 25488627
DIČ: CZ 25488627

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By/ Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis [redacted] pce

Name/ Jméno: [redacted]

Title/ Funkce: Investigator / Zkoušející

Date / Datum: _____

CONTRACT AMENDMENT #3

THIS CONTRACT AMENDMENT #3 to CLINICAL TRIAL AGREEMENT ("**Contract Amendment #3**"), effective as of the date of last signature below and upon its publication to Register of Contracts (the "**Effective Date**"), is by and between:

Krajská zdravotní, a.s. located at Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Czech Republic, Identification number (IČ): 25488627, TAX ID number (DIČ): CZ25488627, represented by Ing. Petr Fiala, general director (the "Institution"),

[redacted] with workplace at Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Most, o.z., located at J. E. Purkyně 270, 434 64 Most, Czech Republic (the "Investigator")

and

Pharm Research Associates (UK) Ltd. located at 500 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6AD, United Kingdom ("PRA"), to which the rights and obligations of Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. (company ID: 27636852) of the below mentioned Agreement were transferred.

DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ (dále jen „**Dodatek č. 3 ke Smlouvě**") nabývá účinnosti dnem posledního podpisu níže, nejdříve však dnem zveřejnění v registru smluv (dále jen „**datum účinnosti**"), mezi

Krajská zdravotní, a.s. se sídlem Sociální péče 3316/12a, Severní Terasa, 400 11 Ústí nad Labem, Česká republika, IČ: 25488627, DIČ: CZ25488627, zastoupena Ing. Petrem Fialou, generální ředitelem (dále jen „Zdravotnické zařízení"),

[redacted] s místem výkonu práce v Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Most, o.z., J. E. Purkyně 270, 434 64 Most, Česká republika ("Zkoušející")

a

společností **Pharm Research Associates (UK) Ltd.** se sídlem 500 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6AD, Velká Británie (dále jen „PRA"), na kterou přešla práva a povinnosti společnosti Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. (IČ: 27636852), z níže uvedené smlouvy.

W I T N E S S E T H:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement dated 28th July, 2015, as amended by Contract Amendment #1 dated as of 10th May, 2016 and by Contract Amendment #2 dated as of 28the July, 2015 (the "**Agreement**"), by and between the parties, PRA retained the Institution and

NECHŤ JE STVRZENO:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE na základě smlouvy o provedení klinického hodnocení mezi smluvními stranami ze dne 28 července, 2015, ve znění Dodatku č. 1 ke Smlouvě datovaného ke dni 10 května, 2016 a Dodatku č. 2 ke Smlouvě datovaného ke dni 28 července, 2015 (dále jen „**smlouva**"),

Investigator to perform the research study entitled **"A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime, in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs)"** (the "**Study**"), bearing protocol number **D4280C00016**, as may be amended from time to time (the "Protocol") sponsored by **ASTRAZENECA AB** (the "**Sponsor**") as more particularly described in the Agreement; and

společnost PRA zavázala Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího k provádění klinické výzkumné studie pod názvem **"Jednoduše zaslepené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost ceftazidimu a avibaktamu ve srovnání s cefepimem u dětí od 3 měsíců do 18 let věku s komplikovanou infekcí močových cest (cUTIs)"** (dále jen „**studie**"), s číslem protokolu **D4280C00016**, jež může být čas od času upraven („Protokol"), sponzorované ze strany **ASTRAZENECA AB** („**Zadavatel**"), jak je podrobněji popsána ve smlouvě; a

WHEREAS, the parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 3;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE smluvní strany se dohodly na změně obsahu smlouvy, kterážto má být zaznamenána v tomto Dodatku č. 3 ke Smlouvě;

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

SE TÍMTO s ohledem na předpoklady a následující vzájemné přísliby, dohody a podmínky dále ustanovené smluvní strany dohodly takto:

1. Sponsor Change. The Preamble has been restated as below to account for change in study Sponsor:

1. Změna Zadavatele. Z důvodu změny Zadavatele byla upravena Preambule následovně:

Pfizer Inc., a Delaware corporation with a place of business at 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, company ID number: 13-5315170 (the "**Sponsor**") will assume the role of sponsor with respect to the Study.

Pfizer Inc., společnost státu Delaware, se sídlem na adrese 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, IČ: 13-5315170 ("**Zadavatel**") převezme roli Zadavatele ve vztahu ke studii.

1.1 As from the Effective Date, reference to Sponsor within the Contract shall be interpreted to mean Pfizer Inc.;

1.1 Od data účinnosti budou odkazy na Zadavatele v rámci smlouvy vykládány tak, že odkazují na společnost Pfizer Inc.;

2. Notice Address. As from the Effective Date, the Notice clause of the Agreement shall be amended to replace Sponsor's address for notices with the following address:

2. Adresa pro oznámení. Od data účinnosti bude adresa Zadavatele pro oznámení v rámci smlouvy nahrazena následovně:

Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017
USA

Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017
USA

3. Conflicts, Use of Terms. In the event of conflict between the terms and conditions of the Agreement and the terms and conditions of this Contract Amendment #3, the terms and conditions relating to the subject matter of this Contract Amendment #3 will control. Where applicable, the defined terms in the Agreement shall have the same meaning in this Contract Amendment #3.

3. Konflikty, Používání pojmů. V případě rozporu mezi podmínkami Smlouvy a podmínkami tohoto Dodatku č. 3 ke Smlouvě, pojmy a podmínky související s účelem tohoto Dodatku č. 3 ke Smlouvě budou převažovat. Tam, kde je to vhodné, mají pojmy definované ve smlouvě stejný význam jako v tomto Dodatku č. 3 ke Smlouvě.

4. Ratification of Balance of Agreement. In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.

4. Potvrzení obsahu smlouvy. Smluvní strany tímto potvrzují, že ve všech ostatních ustanoveních zůstává smlouva nezměněna.

5. Headings. The headings in this Contract Amendment #3 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.

5. Nadpisy. Nadpisy uvedené v tomto Dodatku č. 3 ke Smlouvě mají pouze informativní význam a nemají jakýkoli vliv na výklad smlouvy.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment #3 as of the date of last signature below.

NA DŮKAZ TOHO, řádně zmocnění zástupci smluvních stran podepsali tento Dodatek č. 3 ke Smlouvě ke dni posledního podpisu, jak je uvedeno níže.

PHARM RESEARCH ASSOCIATES (UK) LTD

By / Podepsal: [redacted]
Authorised Signature / Pod

Name / Jméno: PRA HS

Title / Funkce: VP Study Start Up
Clinical Operations

Date / Datum: 16 APR 2018

INSTITUTION / ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ
KRAJSKÁ ZDRAVOTNÍ, A.S.

By / Podepsal: [redacted]
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: Ing. Petr Fiala

Title / Funkce: General Director / Generální ředitel

Date / Datum: 05 -06- 2018

06 Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
IČ: 25488627
DIČ: CZ25488627

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ
MUDR. JIŘÍ BIOLEK

By / Podepsal:

Name / Jméno: [redacted]

Title / Funkce: Investigator / Zkoušející

Date / Datum: 26.4. 2018