



Dr. Falk Pharma GmbH

SMLOUVA S NEMOCNICÍ/ZKOUŠEJÍCÍM	HOSPITAL / INVESTIGATOR AGREEMENT
pro klinické hodnocení NUC-5/PSC	to Clinical Trial NUC-5 / PSC
mezi	between
Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg/Německo IČ(ID) HRB 3266 Zastoupená Dr. Markus Pröls	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg/Germany ID: HRB 3266 Represented by: Dr. Markus Pröls
dále uváděná jako „zadavatel“	hereafter referred to as „Sponsor“,
a	And
Krajská zdravotní a.s. Sociální péče 3316/12A 40113 Ústí nad Labem IČ: 25488627 DIČ: CZ25488627	Krajská zdravotní a.s. Sociální péče 3316/12A 40113 Ústí nad Labem ID: 25488627 Tax ID: CZ25488627
dále uváděné jako „zdravotnické zařízení“	hereafter referred to as “Institution”
zastoupená	represented by
Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem	Petr Fiala, General Director
a hlavním zkoušejícím MUDr. Jiří Stehlík	and the Principal Investigator MUDr. Jiri Stehlík
dále uváděný jako „zkoušející“	hereafter referred to as “Investigator”
Úvodní ustanovení	Preamble
Společnost Dr. Falk Pharma GmbH jakožto zadavatel má v úmyslu provádět klinickou studii s hodnoceným přípravkem – kyselinou norursodeoxycholovou. Smluvní strana (zdravotnické zařízení) bude na tomto klinickém hodnocení spolupracovat jako	Dr. Falk Pharma GmbH as sponsor intends to undertake a clinical study with the investigational product norursodeoxycholic acid. The contracting party (Institution) will cooperate in this clinical trial as a study site. The study will be performed under direction of MUDr. Jiri

<p>studijní pracoviště. Klinické hodnocení bude prováděno pod vedením MUDr. Jiri Stehlik, který bude odpovědným hlavním zkoušejícím na centru. Proto se uzavírá následující smlouva:</p>	<p>Stehlik who will be the responsible principal investigator in the center. Therefore the following agreement is concluded:</p>
<p>1. Předmět smlouvy</p>	<p>1. Subject of the Agreement</p>
<p>Předmětem této smlouvy je dokončení a dokumentace klinického hodnocení</p>	<p>Subject of this agreement is the completion and documentation of the clinical study</p>
<p>Dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze III, porovnávací kyselinu nor-ursodeoxycholovou s placebem v léčbě primární sklerozující cholangitidy</p>	<p>Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III study comparing norursodeoxycholic acid capsules with placebo in the treatment of primary sclerosing cholangitis</p>
<p>podle protokolu zadavatele pro klinické hodnocení NUC-5/PSC, verze 2.2, ze dne 11. září 2017 a jakýchkoliv následných dodatků. Protokol klinického hodnocení včetně jeho dodatků poskytuje základ pro tuto smlouvu a nesmí být měněn či doplněn jinak než na základě vzájemné dohody a se souhlasem zadavatele (doplňky). Uspořádání stanovená v protokolu klinického hodnocení a v jakémkoliv schváleném doplňku je významné a závazné.</p>	<p>according to the study protocol of the Sponsor for the clinical trial NUC-5 / PSC, Version 2.2, dated on 11.09.2017 and any subsequent amendments. The study protocol including its appendices provides the base of this agreement and may not be changed or amended except by mutual agreement and with the approval of the Sponsor (Amendments). The arrangements determined in the study protocol and in any approved amendment are substantial and binding.</p>
<p>2. Právní základ</p>	<p>2. Legal Base</p>
<p>Tato klinická studie bude prováděna v souladu s právními předpisy ČR a podle standardů správné klinické praxe (GCP), jak je definováno v harmonizovaném pokynu ICH v platné verzi, v souladu se směrnicí 2001/20/ES Evropského parlamentu a Rady a pokud se to uplatňuje, v platném znění ze dne 4. dubna 2001 a pokud se to uplatňuje, jakýmkoliv následným doplněním, směrnicí 2005/28/ES Komise Evropských společenství ze dne 8. dubna 2005 a pokud se to uplatňuje, jakýmkoliv následným doplněním.</p>	<p>This clinical study will be carried out in compliance with the laws of the Czech Republic and according to the standards of Good Clinical Practice (GCP) as defined in the harmonized ICH guideline in the latest current version, the Directive 2001/20/EC of the European Parliament, and if applicable, any subsequent update, the Council, dated on April 4, 2001 and if applicable, any subsequent update, the Directive 2005/28/EC of the Commission of the European Communities, dated on April 8, 2005, and if applicable, any subsequent update.</p>
<p>Dále se použijí doporučení Světové zdravotnické asociace pro biomedicínský výzkum vydaná v roce 1964 v Helsinské deklaraci, a to v platné verzi.</p>	<p>Furthermore, the recommendations of the World Medical Association on Biomedical Research, issued in 1964 in the Declaration of Helsinki, in the last revised version, will apply.</p>

3. Kvalifikace studijního pracoviště	3. Qualification of the Study Site
<p>Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že provede toto klinické hodnocení a pro jeho účely bude spolupracovat se zkoušejícím a určeným studijním týmem složeným ze zaměstnanců nemocnice. Zdravotnické zařízení poskytne nemocniční objekty a vybavení a běžné materiály, které jsou pro provádění klinického hodnocení vhodné. Hodnocený lék a materiály specifické pro klinické hodnocení budou dodány zadavatelem.</p>	<p>The Institution agrees to perform this clinical study and will cooperate with the Investigator and the designated study team, being employees of the hospital, for the purposes of the clinical study. The Institution will provide the hospital premises and equipment and standard materials which are appropriate for the performance of the study. Study medication and study specific materials will be supplied by the sponsor.</p>
<p>Celkový počet pacientů zdravotnického zařízení obsahuje odpovídající počet pacientů s indikací požadovanou protokolem klinického hodnocení a zkoušející bude mít volnost nabídnout účast pacientům vhodným k náboru.</p>	<p>The patient population of the Institution comprises an adequate number of patients with the indication required by the study protocol and the Investigator will be free to offer participation to patients suitable for recruitment.</p>
<p>Zkoušející doloží svoji kvalifikaci aktualizovaným životopisem, který potvrzuje odpovídající zkušenosti s prováděním klinických hodnocení. Zkoušející je povinen plnit postupy požadované protokolem klinického hodnocení buď sám, nebo jejich plnění delegovat na kvalifikovaný personál. Zkoušející vydá pokyny dotčenému personálu podle protokolu klinického hodnocení a zejména upozorní na právní požadavky na klinická hodnocení. Zadavateli musí být poskytnuty osobní údaje všech členů týmu, kteří budou zodpovědní za provedení tohoto klinického hodnocení.</p>	<p>The Investigator will provide evidence of his/her qualification by means of an up to date scientific curriculum vitae which certifies adequate experience in carrying out clinical trials. The Investigator is obliged to perform the procedures required by the study protocol either him/herself or to delegate them to qualified personal. The Investigator will instruct the staff involved according to the study protocol and will in particular point on legal requirements applicable for clinical trials. Personal data sheets must be provided to Sponsor for all team members with responsible function in the conduct of this study.</p>
<p>Zkoušející bude provádět všechna diagnostická opatření, lékařské návštěvy a následnou péči podle platných zdravotních standardů. Zkoušející potvrzuje, že je náležitě kvalifikován a vyškolen pro tyto aktivity a že pracoviště nabízí dostatečnou/odpovídající organizační, technickou a personální infrastrukturu.</p>	<p>The Investigator will perform all diagnostic measures, medical attendance and follow-up care according to the valid medical standards. The Investigator confirms to be appropriately qualified and trained for these activities and that the site offers sufficient/adequate organisational, technical and personal infrastructure.</p>
4. Smluvní výzkumná organizace	4. Contract Research Organization
<p>Pomoc a podporu při vedení tohoto klinického hodnocení bude poskytovat následující zadavatelem zmocněná smluvní výzkumná organizace (CRO):</p>	<p>Assistance and support in the management of this clinical trial will be provided by the following Contract Research Organization (CRO) authorised by the Sponsor:</p>

<p>Ecron Acunova/Navitas Life Sciences Hahnstrasse 70 60528 Frankfurt Main Německo Telefon: +49 69 6680300; Fax: +49 69 66803029</p>	<p>Ecron Acunova/Navitas Life Sciences Hahnstrasse 70 60528 Frankfurt Main Germany Phone: +49 69 6680300/Fax: +49 69 66803029</p>
dále uváděná jako CRO.	hereafter called CRO.
5. Časový plán	5. Time Schedule
<p>Nábor pacientů je naplánován v období od 4. čtvrtletí 2017 do 4. čtvrtletí 2019 a bude trvat přibližně 18 měsíců. Po screeningu a vstupní návštěvě následuje 96týdenní dvojitě zaslepená (DB) léčebná fáze, po níž následuje dvojitě zaslepená 96týdenní prodloužená (DBE) fáze. Proto se předpokládá, že dvojitě zaslepená léčebná fáze tohoto klinického hodnocení skončí ve 4. čtvrtletí 2021 a dvojitě zaslepená prodloužená fáze ve 4. čtvrtletí 2023.</p>	<p>Patient recruitment is planned for the period of 3rd quarter 2018 up to 4th quarter 2019 and will take around 15 months. Screening and baseline visits are followed by a 96-week double-blind treatment phase and a further 96-week double-blind extension phase. Therefore, the double-blind treatment phase is expected to end in 4th quarter 2021 and the double-blind extension phase in 4th quarter 2023.</p>
6. Nutné předpoklady pro zahájení klinického hodnocení	6. Preconditions for Study Start
<p>Nutným předpokladem pro zahájení klinického hodnocení je souhlas kompetentního orgánu, o který požádá zadavatel. Nábor pacientů v centru lze zahájit pouze pod podmínkou, že příslušná etická komise (EK) vydala ke klinickému hodnocení a účasti zdravotnického zařízení/zkoušejícího souhlasné stanovisko.</p>	<p>Precondition for the start of the study is the approval by the competent authority which will be applied for by the Sponsor. Patient recruitment in the center may only start on condition that the relevant independent ethics committee (IEC) has given its favorable opinion to the clinical study and the Institution's/Investigator's participation.</p>
<p>Zadavatel/CRO nedodají na studijní pracoviště žádný hodnocený přípravek, pokud nebude k dispozici potvrzení o tom, že jsou shora uvedené požadavky splněny.</p>	<p>Sponsor/CRO will not deliver any study medication to the study site unless confirmation is available that the above-mentioned demands are met.</p>
6.1 Etická komise (EK)	6.1 Independent Ethics Committee (IEC)
<p>Zadavatel/CRO poskytne všechny dokumenty potřebné k podání příslušné EK. Zadavatel/CRO požádá o souhlas EK jménem zkoušejícího.</p>	<p>Sponsor/CRO will provide all documents needed for submission to the appropriate IEC. Sponsor/CRO will apply for the IEC's opinion on behalf of the Investigator and pass the procedures.</p>
<p>V případě, že EK bude mít jakékoliv námitky proti předmětu či jakýmkoliv postupům plánované studie, smluvní strany je projednají</p>	<p>In case the IEC raises any objections against the subject or any procedures of the planned study the contracting parties will discuss and propose modifications which meet the</p>

a navrhnou úpravy, které odstraní obavy EK a současně splní cíle studie.	concerns of the IEC as well as the objectives of the study.
Klinické hodnocení nesmí v centru začít, pokud nebude k dispozici písemný doklad o souhlasu příslušné EK.	The study may not start in the centre unless written evidence of approval of the appropriate IEC is available.
EK musí být informována o každé změně a/nebo dodatečném prohlášení ohledně protokolu klinického hodnocení (dodatky). Zadavatel/CRO poskytne veškerou nezbytnou dokumentaci a bude pomáhat zkoušejícímu při podání jakéhokoliv dodatku, případně bude EK informovat přímo.	The IEC must be informed on each modification and/or additional statement concerning the study protocol (amendments). Sponsor/CRO will provide all necessary documentation and will assist the Investigator in submission of any amendment or will inform the IEC directly.
6.2 Oznámení úřadu (úřadům)	6.2 Notification of the Authority(ies)
Zadavatel/CRO požádá o schválení studie na kompetentním zdravotnickém úřadu (Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, dále jen „SÚKL“) a, bude-li to potřebné, uvědomí ostatní dotčené orgány o účasti zkoušejícího/studijního pracoviště podle požadavků místních předpisů.	Sponsor/CRO will apply for study authorisation at the Czech competent health authority (State Institute for Drug Control; hereinafter “SIDC”) and, if required, notify other authorities concerned on participation of the Investigator/the study site as required by local regulations.
Zkoušející bude písemně informován o oznámeních provedených zadavatelem/CRO. Klinické hodnocení nesmí být zahájeno, dokud nebudou k dispozici všechna potřebná schválení/potvrzení od úřadu (úřadů).	The Investigator will be informed in writing about the notifications done by Sponsor/CRO. The study may not start unless all needed approvals/confirmations by the authority(ies) are available.
Odpovědné orgány mohou provést kontrolu studijního pracoviště, aby ověřily správné provádění studie.	The responsible authorities may perform an inspection of the study site to verify the correct conduct of the study.
7. Informace pro pacienta a informovaný souhlas	7. Patient Information and Informed Consent
Informace pro pacienta a získání informovaného souhlasu bude provedeno v souladu s právními předpisy ČR a doporučeními GCP. Je rovněž zapotřebí, aby informace také odkazovaly na stávající pojištění klinického hodnocení a zahrnovaly vysvětlení, jak bude nakládáno s klinickými údaji pacienta, které budou shromážděny v průběhu klinického hodnocení. Vzorové informace a souhlasy poskytne zadavatel/CRO.	The patient information and informed consent procedure will be performed in accordance with the Czech regulations and the recommendations of GCP. The information should also refer to the existing trial insurance and include an explanation on the handling of the patient’s clinical data which will be collected in the course of the study. Sample information and approvals will be provided by the Sponsor/CRO.
<u>Biopsie</u>	<u>Biopsy</u>

<p>Protokol klinického hodnocení stanoví, že během klinického hodnocení musí být provedeny biopsie. Zkoušející bere na vědomí konkrétní právní požadavky na zdravotní péči, informování a sledování pacientů v souvislosti s těmito biopsiemi a na vhodnou sedaci s tím, že bude dodržovat příslušné platné zásady kompetentního lékařského sdružení. Bude výslovně informovat pacienty o bezpečnostních otázkách, které se po sedaci mají vzít v úvahu.</p>	<p>The study protocol stipulates that biopsies have to be done during the study. The Investigator is aware of the particular legal requirements in medical attendance, information and surveillance of the patients referring to these biopsies and the appropriate sedation, and will follow the respective valid guideline of the competent medical association. He/She will explicitly inform the patients on safety concerns to consider after sedation.</p>
<p>Souhlas pacienta s účastí v klinickém hodnocení bude zaznamenán na formuláři informovaného souhlasu před zařazením pacienta do klinického hodnocení. Nesmí se provádět žádná vyšetření související se studií, pokud předtím pacient neposkytl písemný informovaný souhlas s účastí v klinickém hodnocení. CRO a zadavatel nepřebírají odpovědnost za pacienty, kteří nebyli informováni a/nebo neposkytli svůj informovaný souhlas.</p>	<p>The patient's consent to participate in the clinical study will be documented on the informed consent form prior to his/her inclusion into the study. No study related examinations may be performed unless a patient has given his/her written informed consent to participate in the clinical study before. For patients who have not been informed and/or have not given their written informed consent, neither CRO nor Sponsor will take any responsibility.</p>
<p>Pacient obdrží kopii písemné informace pro pacienta a podepsaný formulář informovaného souhlasu.</p>	<p>The patients will be given a copy of the written patient information and the signed informed consent form.</p>
<p>Zkoušející zaznamená účast pacienta v klinickém hodnocení do zdravotních záznamů/zdravotnické dokumentace a bude informovat praktického lékaře a další ošetřující lékaře, pokud s tím pacient bude souhlasit.</p>	<p>The Investigator will enter the patient's study participation in the medical records/medical file and inform the general practitioner and other attending physicians if the patient agrees to that.</p>
<p>8. Pojištění a odpovědnost</p>	<p>8. Insurance and Liability</p>
<p>8.1 Pojištění pacienta</p>	<p>8.1 Patient Insurance</p>
<p>V souladu s právními předpisy bude pro všechny pacienty zařazené do studie zadavatelem/CRO sjednáno pojištění. Před zahájením náboru pacientů bude zkoušejícímu předáno potvrzení včetně jména pojišťovny, čísla pojistné smlouvy a dalších podrobností.</p>	<p>For all patients included in the study an insurance will be effected in accordance with legal regulations. Confirmation including the name of the insurance company, the policy number and other details will be provided to the Investigator prior to start of patient recruitment.</p>
<p>Zkoušející bude informovat všechny pacienty o jejich povinnostech vyplývajících z všeobecných pojistných podmínek, které obdrží od zadavatele/CRO.</p>	<p>The Investigator will inform all patients about their obligations arising from the general insurance conditions, which shall be obtained from the Sponsor/CRO.</p>

<p>Zkoušející je povinen ihned oznámit jakoukoliv podezřelou újmu na zadraví/nároky na následující adresu:</p>	<p>The Investigator is obliged to notify immediately any suspicious injuries/claims to the following address:</p>
<p>Dr. Markus Proels Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 D-79108 Freiburg Německo Tel. +49 761 – 1514 - 199 Fax +49 761 – 1514 – 377 E-Mail: Markus.Proels@drfalkpharma.de</p>	<p>Dr. Markus Proels Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 D-79108 Freiburg Germany Tel. +49 761 – 1514 - 199 Fax +49 761 – 1514 – 377 E-Mail: Markus.Proels@drfalkpharma.de</p>
<p>Pojištění zadavatele</p>	<p>Sponsor's insurance coverage</p>
<p>Smluvní strany berou na vědomí, že v souladu s § 52 odst. 3 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů zajistil zadavatel pojištění ve prospěch zadavatele a zkoušejícího pokrývající odpovědnost za fyzickou újmu (včetně úmrtí), onemocnění vzniklá v důsledku nebo v souvislosti s podáváním přípravků ve výzkumu nebo v důsledku či v souvislosti s jakýmkoli klinickým zákrokem nebo postupem stanoveným nebo požadovaným Protokolem, jenž by subjekt klinického hodnocení nepodstoupil, pokud by se klinického hodnocení neúčastnil. Kopie pojistného certifikátu bude poskytnuta zdravotnickému zařízení. Zadavatel je povinen udržovat platnou a účinnou smlouvu o pojištění dle tohoto článku po celou dobu provádění klinického hodnocení. Strany tímto ujednávají, že za předpokladu dodržení požadavků právních předpisů je zadavatel oprávněn příslušnou pojistku v průběhu hodnocení změnit či upravit.</p>	<p>The Contracting Parties hereby acknowledge their awareness that under Section 52 (3) (f) of Act No. 378/2007 Coll., on pharmaceuticals, as amended, the Sponsor has ensured insurance coverage benefiting the Sponsor and the Investigator covering liability for physical harm (including death), illnesses caused as a result or in connection with the administration of research product or as a result of or in connection with any clinical intervention or process defined or required by a Protocol, which the subject of the clinical trial would not undergo if the subject did not participate in the clinical trial. A copy of the insurance certificate will be provided to the medical facility. The Sponsor is required to maintain a valid and effective insurance policy in accordance with this Article for the duration of the clinical trial. The parties hereby agree that under the condition of fulfilment of the requirements of legislation, the Sponsor is entitled to change or adjust the insurance policy during the evaluation.</p>
<p><u>Pojištění zdravotnického zařízení.</u> Zdravotnické zařízení podpisem této Smlouvy potvrzuje, že má sjednáno pojištění dle § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, které je platné a dostatečné pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou poskytováním zdravotní péče v souladu</p>	<p>Insurance coverage for the medical facility: The medical facility, by signing this Agreement, confirms that it has arranged insurance coverage in accordance with Section 45 (2) (n) of Act No. 372/2011 Coll., on healthcare services, as amended, which is valid, and sufficient coverage of liability for damages caused by providing medical care in</p>

<p>splatnými právními předpisy, které zahrnuje pracoviště, kde bude hodnocení prováděno a jeho zaměstnance, kteří budou hodnocení provádět.</p>	<p>accordance with valid legislation, which includes workplaces where the evaluation will be done and its employees, who will carry out the evaluation.</p>
<p>8.2 Odpovědnost</p>	<p>8.2 Liability</p>
<p>Zadavatel zajistí odškodnění vůči jakýmkoliv nárokům (včetně poplatků za právní pomoc, budou-li odůvodněné) vzneseným pacienty účastnícími se klinického hodnocení, jejich zástupci či právními nástupci ohledně jakékoliv újmy na zdraví (včetně následných škod), úmrtí nebo ztráty majetku v důsledku či v souvislosti s použitím hodnoceného přípravku vůči zdravotnickému zařízení, zkoušejícímu a podřízenému personálu podílejícímu se na klinickém hodnocení. Zdravotnické zařízení musí neprodleně informovat zadavatele o jakýchkoliv hrožících a/nebo vznesených nárocích. Zdravotnické zařízení nesmí odsouhlasit žádné vyrovnání bez předchozího písemného souhlasu zadavatele.</p>	<p>The Sponsor ensures indemnity of any claims (incl. lawyer's fee if justified) raised by patients participating in the study, or their representatives or legal successors, for any health injury (subsequent damages included), death, or loss of property in consequence or connection with the application of the investigational product to the Institution, the Investigator and the subordinated personal involved in the clinical study. The Institution has to notify the Sponsor immediately of any threatened and/or issued claims. The Institution is not allowed to agree to any settlement without prior written agreement to the Sponsor.</p>
<p>V případě úmyslného či nedbalostního porušení povinností odsouhlasených v této smlouvě nebo v písemných pokynech zadavatele, a v případě, že diagnostická opatření, zdravotní péče a následné sledování pacientů nesplňuje platné normy, se žádost o odškodnění nepřipouští.</p>	<p>No demand on release will be admitted in case of intentional and negligent violation of obligations agreed to in this contract or of written instructions of the Sponsor, or in case the diagnostic measures, medical care and follow-up of the patients did not meet the valid standards.</p>
<p>9. Závažné nežádoucí příhody</p>	<p>9. Serious Adverse Events</p>
<p>Závažné nežádoucí příhody (SAE), které se objeví v průběhu klinického hodnocení, musí být neprodleně vyhodnoceny v zájmu pacientů v klinickém hodnocení. Proto musí zkoušející oznámit takové příhody neprodleně odpovědnému zástupci CRO a zadavatele. V protokolu klinického hodnocení jsou specifikovány další postupy, definice SAE, podrobnosti o oznámení včetně údajů pro komunikaci.</p>	<p>Serious adverse events (SAE) experienced in the course of the study need to be evaluated without delay in the interest of the study patients. Therefore, the Investigator must notify such events immediately to the responsible representative of the CRO and the Sponsor. Further procedures, the definition of SAE, details on notification including communication data are specified in the study protocol.</p>
<p>Zkoušející zajistí neprodlené informování všech členů týmu o každém hlášení SUSAR (podezření na závažný neočekávaný účinek) nebo bezpečnostním problému, o kterém byl</p>	<p>The Investigator assures to inform all staff members immediately about each SUSAR (Suspected unexpected serious adverse reaction) report or safety issue he was</p>

informován v kontextu klinického hodnocení nebo hodnoceného přípravku(ů).	informed about in the context of the study or its investigational product(s).
10. Monitorování/audit/inspekce	10. Monitoring/Audits/Inspections
<p>Zdravotnické zařízení souhlasí s pravidelnými návštěvami autorizovaného personálu CRO (Clinical Research Associates – monitoři klinických studií, dále „CRA“). Zkoušející si na tyto návštěvy vyhradí přiměřené množství času. CRA budou oprávněni během svých návštěv provést prohlídku klinického pracoviště, ordinace a laboratoří, tj. prostor, kde probíhá klinické hodnocení. Budou kontrolovat údaje zadané do elektronických záznamů o vyšetření subjektu hodnocení (eCRF) a budou tyto záznamy porovnávat s originálními údaji v zdravotnické dokumentaci pacienta, aby potvrdili nálezy (ověření zdrojových údajů). Za tímto účelem povolí zdravotnické zařízení/zkoušející přístup do zdravotnické dokumentace pacienta.</p> <p>Přístup pro účely monitorování/audit/inspekcí bude umožněn v běžné pracovní době zdravotnického zařízení (8.00 – 15.00 hod.) pouze do prostor, ve kterých se klinické hodnocení provádí. Po ukončení klinického hodnocení bude zadavatel oprávněn vstupovat pouze do prostor určených zdravotnickým zařízením za účelem kontroly dokumentace týkající se klinického hodnocení.</p>	<p>The Institution consents to regular visits by authorized staff of CRO (Clinical Research Associates, CRAs). A reasonable amount of time will be set aside by the Investigator for these visits. The CRAs will be authorized to view the clinic, practice and laboratory facilities (premises where the clinical trial will take place) during their visits. They will check the data entered in the electronic case report forms (eCRF) and will compare these entries with the original data in the medical records of the patient to validate the findings (source data verification). For this purpose, the Institution/ Investigator will allow access to the patient’s medical file.</p> <p>Access for the purposes of monitoring/audit/inspection will be allowed only during normal working hours of the medical facility (8 a.m. to 3 p.m.) and only to the areas where the clinical trial is conducted. After the end of the clinical trial, the Sponsor will be allowed to only enter the premises designated by the medical facility for the purpose of checking documentation relating to the clinical trial.</p>
<p>Tyto kontroly je možné rovněž provádět v rozsahu auditu zahájeného zadavatelem nebo inspekce zástupcem místního či zahraničního regulačního úřadu. Obvykle se audity nebo kontroly provádí během klinického hodnocení, ale regulační úřady si je také mohou vyžádat po dokončení klinického hodnocení. Zdravotnické zařízení/zkoušející je povinen neprodleně informovat zadavatele/CRO o jakémkoliv oznámení o kontrole regulačním úřadem.</p>	<p>Such controls may also be performed within the scope of an audit initiated by the Sponsor or an inspection by the representative of a local or foreign regulatory authority. Usually, audits or inspections are carried out during the study, but they may also be demanded by the regulatory authorities after completion of the clinical trial. The Institution/Investigator is obliged to inform Sponsor/CRO promptly of any notification of an inspection by a regulatory authority.</p>
<p>Před zařazením do klinického hodnocení musí být každý pacient informován a musí udělit souhlas s tím, že zástupci CRO, zadavatele nebo regulačních úřadů budou oprávněni nahlížet do jeho zdravotnické dokumentace.</p>	<p>Prior to enrolment into the study, each patient must be informed and give his/her consent that representatives of CRO, Sponsor or the regulatory authorities will be authorized to review his/her medical file. All persons who</p>

<p>Veškeré osoby, kterým budou známy zdravotní údaje, podléhají povinnosti zachovávat profesionální tajemství.</p>	<p>obtain knowledge of medical data are subject to professional secrecy.</p>
<p>11. Dokumenty klinického hodnocení a hodnocený přípravek</p>	<p>11. Study Documents and Study Medication</p>
<p>Zadavatel/CRO poskytne zkoušejícímu hodnocený přípravek, úplné dodávky pro dokumentování a jiný potřebný materiál specifický pro klinické hodnocení. Na konci klinického hodnocení musí být veškerý (zbývající) materiál dodaný na studijní pracoviště vrácen CRO.</p>	<p>Sponsor/CRO will provide the Investigator with the study medication, the complete supplies for documentation and other study specific material needed. At the end of the study, all (residual) material delivered to the study site must be returned to CRO.</p>
<p>Zdravotnické zařízení umožní zkoušejícímu v průběhu klinického hodnocení uchovávat lék a obálky s kódy pro naléhavé situace na bezpečném místě. Zkoušející je povinen přesně dokumentovat výdej/podání a vrácení hodnoceného přípravku na příslušných formulářích určených k tomuto účelu. Hodnocený přípravek se nesmí používat pro jiné účely než uvedené v protokolu. Nepoužitý lék bude vrácen dodavateli léku po ukončení klinického hodnocení. Nepoužitý lék bude vrácen Zadavateli (prostřednictvím společnosti NextPharma) po ukončení klinického hodnocení společně se veškerým zbylým hodnoceným přípravkem zanechaným na studijním pracovišti.</p>	<p>The Institution will enable the Investigator to store the medication and the emergency code envelopes at a safe place during the study. The Investigator is obliged to accurately document the dispense/administration and the return of the study medication on the respective forms provided therefore. The study medication may not be used for purposes outside the remit of the protocol. Unused medication will be returned to drug supplier after study termination. It will be returned to Sponsor (through NextPharma) after study termination together with all residual study medication left over at the study site.</p>

<p>Zkoušející zajistí, že během klinického hodnocení budou mít přístup k dodaným obálkám s kódy pro naléhavé situace pouze oprávněné osoby. CRA po ukončení klinického hodnocení zkontroluje a shromáždí všechny obálky s kódy pro naléhavé situace. Pokud bude jakýkoliv kód porušen, musí to zkoušející zadokumentovat a vysvětlit v souladu s postupem stanoveným v protokolu klinického hodnocení.</p> <p>Zadavatel/CRO zajistí distribuci hodnoceného léčiva do lékárny zdravotnického zařízení, kde je odpovědný farmaceut převezme a zkontroluje (jako jiné zásilky - tzn., není-li poškozena, v případě zvláštních požadavků na transport, byly-li tyto požadavky dodrženy a příjem zásilky potvrdí), následně si zkoušející na žádanku hodnocené léčivo převezme a je za ně plně zodpovědný.</p> <p>Likvidaci či sběr nevyužitých léků si zadavatel zajistí na vlastní náklady.</p> <p>Zadavatel/CRO se zavazuje zajistit hodnocené léčivo a placebo v množství a časových intervalech potřebných pro řádné provedení studie.</p> <p>Zadavatel/CRO prohlašuje, že jsou splněny veškeré podmínky stanovené příslušnými právními předpisy pro výrobu (dovoz) dodávaného hodnoceného léčiva a jejich distribuci do Zdravotnického zařízení.</p>	<p>The Investigator ensures that during the study the emergency envelopes provided will only be accessible to authorized persons. All emergency envelopes will be checked and collected by the CRA after the end of the study. If any code is broken it must be documented and explained by the Investigator as stipulated in the study protocol.</p> <p>The Sponsor/CRO shall ensure distribution of the evaluated pharmaceutical product to the pharmacy of the medical facility, where the responsible pharmacy will accept and inspect it (like other parcels, to ensure that it is not damaged, and in the case of special requirements for transport, to ensure that they have been fulfilled, and will confirm receipt of the parcel). Then the Investigator will take possession of the evaluated pharmaceutical upon request and shall be fully responsible for it.</p> <p>Liquidation or collection of unused pharmaceuticals will be ensured by the Sponsor at its own expense.</p> <p>The Sponsor/CRO undertakes to ensure the evaluated pharmaceutical and placebo in the quantity and at time intervals necessary for proper conducting of the study.</p> <p>The Sponsor/CRO hereby declares that all of the conditions defined by relevant legislation for the production (import) of the evaluated pharmaceutical product delivered and its distribution to the medical facility have been fulfilled.</p>
<p>12. Archivace</p>	<p>12. Archiving</p>

<p>Všechny zásadní studijní dokumenty musí zkoušející/zdravotnické zařízení uchovávat po dobu nejméně 15 let od konce nebo předčasného ukončení studie (včetně dokumentů umožňujících určení totožnosti pacientů v klinickém hodnocení).</p> <p>Poté budou skartovány.</p> <p>V případě, že zadavatel/CRO mají zájem na další archivaci dokumentace, jsou povinni svůj požadavek uplatnit písemně u Zdravotnického zařízení nejméně dva měsíce před uplynutím sjednané doby archivace a zdravotnické zařízení další archivaci na náklady CRO nebo zadavatele zajistí, popř. jim dokumentaci vydá.</p>	<p>All essential study documents must be retained by the Investigator/Institution for at least 15 years after the end or premature termination of the study (incl. documents facilitating the identification of the study patients).</p> <p>Then they will be shredded.</p> <p>In the event that the Sponsor/CRO is interested in the further archiving of documentation, it has to submit a request for this in writing to the medical facility at least two months before the expiration of the agreed archiving period, and the medical facility shall then arrange further archiving at the expense of CRO or the Sponsor or will hand documentation over to them.</p>
<p>Zdravotnické zařízení umožní zkoušejícímu archivovat studijní dokumentaci ve svých objektech po požadovanou dobu. Tyto objekty by měly být vhodné a musí mít kontrolovaný přístup omezený pouze pro oprávněné osoby.</p>	<p>The Institution will enable the Investigator to archive the study documentation within its premises for the required period. These should be suitable and shall have limited and controlled access for authorized persons only.</p>
<p>Zkoušející zajistí archivaci studijní dokumentace ve spolupráci se zdravotnickým zařízením. Každá změna odpovědnosti za archivovanou dokumentaci nebo jejího umístění musí být oznámena zadavateli. Bez písemného souhlasu zadavatele nesmí být zničena žádná studijní dokumentace před uplynutím archivační doby.</p>	<p>The Investigator will arrange the archiving of the study documentation in cooperation with the Institution. Each change of responsibility or location of the archived documentation must be notified to the Sponsor. No study documentation may be destroyed before the expiration of the archiving period without written agreement of the Sponsor.</p>
<p>13. Informace o hodnoceném přípravku(cích)</p>	<p>13. Information on the Investigational Product(s)</p>
<p>Zadavatel/CRO doručí aktuální „Příručku pro zkoušející“, v níž poskytne aktuální znalosti o hodnoceném přípravku(přípravcích). Příručka obsahuje výsledky farmakologických a toxikologických výzkumů a informuje o očekávaných rizicích klinického hodnocení.</p>	<p>Sponsor/CRO will deliver an up to date “Investigator’s Drug Brochure” in order to provide current knowledge on the investigational product(s). It includes the results of the pharmacological and toxicological investigations and informs about the anticipated risks of the clinical trial.</p>

14. Údaje o pacientovi a ochrana údajů	14. Patient Data and Data Protection
Zdravotnické zařízení kdykoliv na žádost poskytne zkoušejícímu, CRO nebo zadavateli dokumentaci týkající se pacientů zařazených do klinického hodnocení podle toho, jak to bude nezbytné pro správné provádění klinického hodnocení.	The Institution will provide, at any time, upon request of the Investigator, CRO or Sponsor the documentation concerning patients enrolled into the study insofar as it is necessary for a correct performance of the study.
V eCRF, který bude použit pro vyhodnocení údajů pacientů v klinickém hodnocení, budou data zaznamenány pouze v anonymní formě, tj. bez uvedení jména pacienta. Jméno pacienta společně s jinými údaji týkajícími se jeho osoby nebude zveřejněno ani zdravotnickým zařízením/zkoušejícím ani CRO nebo zadavatelem. Pokud by bylo nezbytné z lékařských důvodů určit totožnost pacienta v průběhu klinického hodnocení, totožnost pacienta bude zpřístupněna v souladu se zachováním profesionálního tajemství zdravotnického zařízení/zkoušejícího, zadavatele a CRO.	On the eCRF which will be used for evaluation of the clinical study patient data will be documented in anonymous form only, i.e. without naming the patient. The name of the patient as well as other person-related data will neither be published by Institution/Investigator nor by CRO or Sponsor. Should it be necessary for medical reasons to identify the patient's name in the course of the study, the identity of the patient will be disclosed under professional secrecy of the Institution/Investigator, the Sponsor and CRO.
Zaznamenané klinické údaje během klinického hodnocení mohou být předány pro vědecké vyhodnocení nebo inspekci zadavateli, zástupci zadavatele (CRO) a řídicím zdravotnickým orgánům. Údaje budou předávány a uchovávány v anonymní formě.	The clinical data recorded during the clinical study may be transmitted for scientific evaluation or inspection to the Sponsor, the Sponsor's representative (CRO) and to governing health authorities. The data will be transmitted and stored in anonymous form.
Zkoušející bude informovat pacienty o těchto procesech. Pacienti, kteří nesouhlasí s předáním svých anonymních dat popsáním způsobem, nesmí být do klinického hodnocení zařazeni.	The Investigator will inform the patients about these procedures. Patients who do not consent to the transmission of their anonymous data as described may not be included into the study.
Pokud bude nezbytné zpracovat a ukládat osobní údaje pacientů kvůli uloženým povinnostem nebo s cílem splnit rozsáhlé požadavky, přijmou smluvní strany organizační opatření, aby se zabránilo přenosu neoprávněným třetím stranám.	If it is necessary to process and store personal data of patients because of imposed obligations or in order to meet extensive demands, the Contracting Parties will take organizational action to prevent transmission to unauthorized third parties.
Zadavatel a CRO přijímají odpovědnost ohledně osobních informací (např. životopis) o zkoušejícím(ch) a jakýchkoliv jiných osobách přímo či nepřímo zapojených do klinického hodnocení. Tyto informace jsou přísně důvěrné. <u>Osobní údaje.</u>	Sponsor and CRO accept the responsibility to regard personal information about the investigator(s) and any other persons involved directly or indirectly in the clinical study as strictly confidential (e.g. curriculum vitae). Personal data.

Osobními údaji se rozumí veškeré informace, na jejichž základě je možné identifikovat jednotlivce. Osobní údaje, které se týkají zdravotních informací, jsou citlivé osobní údaje. Osobní údaje shromážděné ve spojení se studií budou zahrnovat osobní údaje týkající se zkoušejícího, spoluzkoušejících, výzkumných pracovníků, třetích stran a subjektů hodnocení (které by mohly obsahovat citlivé osobní údaje) (společně dále jen „osobní údaje“). Takové osobní údaje mohou podléhat zvláštním právním předpisům týkajících se jejich zpracování, uchování, přenosu a používání. Smluvní strany budou při činnostech souvisejících s hodnocením dodržovat všechny příslušné právní předpisy týkající se ochrany a používání osobních údajů a utajení údajů, zejména Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů/nařízení). InSTITUTE, CRO a zadavatel přijmou veškerá technická a organizační opatření, aby zabránila neoprávněnému nebo nezákonnému zpracování, náhodné ztrátě, zničení nebo poškození či prozrazení osobních údajů, které obdrží v souvislosti s hodnocením.

CRO a zadavatel jsou povinni zachovávat mlčenlivost o osobních identifikovatelných informacích o pacientech, se kterými se seznámí v souvislosti s prováděním hodnocení a plněním této smlouvy, a učinit veškeré potřebné kroky, aby tyto informace nebyly zpřístupněny třetím osobám. Stejnou povinností mlčenlivosti budou vázány také zaměstnanci CRO a zadavatele a další osoby podílejícími se na plnění této smlouvy z pověření CRO nebo zadavatele a/nebo provádění hodnocení. Za porušení této povinnosti třetími osobami odpovídá v plném rozsahu CRO nebo zadavatel.

Personal data shall be understood as any information based on which it is possible to identify an individual. Personal data which relate to health information are sensitive personal data. Personal data collected in connection with a study will include personal data relating to the Investigator, co-Investigators, research staff, third parties and study subjects (which could contain sensitive data) (hereinafter “personal data”). Such personal data may be subject to special legislation relating to their processing, archiving, transfer and use. The Contracting Parties shall comply with all relevant legislation relating to the protection and use of personal data and the protection of the confidentiality of such data, particularly Regulation of the European Parliament and of the Council (EU) 2016/579 of 27 April 2016, on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). The Institution, CRO and the Sponsor shall take all necessary technical and organizational measures to prevent the unauthorized or unlawful processing, accidental loss, destruction or damage or disclosure of personal data obtained in connection with the evaluation.

CRO and the Sponsor are required to protect the confidentiality of personal identifiable patient information they become aware of in connection with conducting the clinical trial and the fulfilment of this agreement, and to take all necessary steps to ensure that such information is not disclosed to third parties. Employees of CRO will also be bound by the same confidentiality obligation, as shall other persons involved in the fulfilment hereof entrusted by CRO and/or by the Sponsor and/or the conduct of the clinical trial. CRO or the Sponsor shall be fully responsible for any breach of this obligation by third parties.

15. Mlčenlivost/zveřejnění výsledků	15. Confidentiality/Publication of Results
<p>Ke všem informacím týkajících se klinického hodnocení hodnoceného přípravku musí být přístupováno jako k přísně důvěrným a nesmí být zpřístupněny třetím stranám. Zkoušející zajistí, že personál podílející se na klinickém hodnocení bude rovněž zachovávat mlčenlivost.</p>	<p>All information concerning the clinical study and the study medication must be treated as strictly confidential and may not be made accessible to third parties. The Investigator will ensure that other staff involved in the study will also keep strict confidentiality.</p>
<p>Až do zveřejnění výsledků se musí se všemi informacemi plynoucími z klinického hodnocení, které jsou pro zdravotnické zařízení/zkoušejícího dostupné, zacházet jako s přísně důvěrnými.</p>	<p>Until publication of results all findings from the study made available to the Institution/Investigator must be treated as strictly confidential.</p>
<p>Podle §42b německého zákona o léku je zadavatel povinen hlásit výsledky klinické studie nadřízenému spolkovému kompetentnímu orgánu BfArM k dalšímu zveřejnění prostřednictvím otevřené části oficiální databáze BfArM na webových stránkách DIMDI. Proto si zadavatel dovoluje zkoušejícího požádat o jeho souhlas se zveřejněním osobních údajů (jméno, zdravotnické zařízení, adresa) jako součást zveřejnění studijních výsledků popsanych shora. Pokud zkoušející nebude souhlasit, zpráva musí obsahovat pouze název zdravotnického zařízení. Zkoušející sdělí své příslušné rozhodnutí na formuláři připojeném k této smlouvě (viz příloha 1: CF-704A02F – česká šablona: Souhlas zkoušejícího s ochranou dat).</p>	<p>According to §42b of the German Drug Law the Sponsor is obliged to report clinical study results to the superior federal competent authority BfArM for further publication through the open part of BfArM's official database on the DIMDI website. Therefore, the Sponsor kindly asks the Investigator for his consent to the publication of personal data (name, institution, address) as part of the publication of study results described above. If the Investigator does not consent, the report shall contain the institution's name only. The Investigator communicates his respective decision on the form attached to this contract (see attachment 1: CR-704A02F -English Template: Consent of Investigator for data protection).</p>
<p>Zadavatel podporuje publikování týkající se klinického hodnocení a jeho výsledků. Podléhají však předchozí kontrole zadavatele. Předtím, než bude taková práce prezentována či předložena ke zveřejnění, bude úplná kopie předána zadavateli nejméně třicet (30) dnů před předložením práce vydavateli. Zadavatel po revizi neprodleně sdělí své připomínky autorovi. Pokud bude zadavatel navrhopvat jakoukoliv úpravu, tyto návrhy je nutné vzít v úvahu, pokud nebudou mít vliv na vědecký charakter nebo neutralitu publikace. Zadavatel ani zdravotnické zařízení/zkoušející nezpůsobí zpoždění publikování/přednášky výsledků klinického hodnocení bez oprávněného</p>	<p>Publications relating to the clinical study and its results are encouraged by the Sponsor. They are, however, subject to prior review by the Sponsor. Before any such paper is presented or submitted for publication, a complete copy will be given to Sponsor at least thirty (30) days prior to presenting the paper to the publisher. The Sponsor will promptly communicate his annotations to the author after revision. If the Sponsor suggests any modification, these suggestions should be taken into consideration, unless there is an influence on the scientific character or the neutrality of the publication. Neither the Sponsor nor the Institution/Investigator will</p>

<p>důvodu. Protože se jedná o mezinárodní/multicentrickou studii, je zamýšleno zveřejnit výsledky celého klinického hodnocení pouze po dokončení zprávy o klinickém hodnocení.</p>	<p>cause delay in publication/presentation of the study results without any justified reason. As this is a multi-national/multi-centre study, it is intended to publish the results of the complete study only after finalisation of the clinical study report.</p>
<p>16. Vynálezy a „know-how“</p>	<p>16. Inventions and „Know-how“</p>
<p>Pokud se v průběhu klinického hodnocení objeví jakékoliv patentovatelné objevy, musí o tom být informován zadavatel. Zdravotnické zařízení/zkoušející bude pomáhat při získání patentů nebo jiných chráněných práv pro všechny vynálezy, objevy a zlepšení provedená během klinického hodnocení nebo v souvislosti s ním. Zdravotnické zařízení/zkoušející výslovně souhlasí s tím, že výsledky klinického hodnocení provedeného podle této smlouvy budou a zůstanou majetkem zadavatele.</p>	<p>If in the course of the clinical study any patentable discoveries are made the Sponsor must be informed. The Institution/Investigator will assist to obtain patents or other protected rights for all inventions, discoveries and improvements made during the study or in connection with it. The Institution/Investigator expressly agree that the results of the clinical study performed under this agreement shall be and remain the property of Sponsor.</p>
<p>17. Předčasné ukončení klinického hodnocení</p>	<p>17. Premature Termination of the Study</p>
<p>Kompetentní orgán může pozastavit nebo stáhnout souhlas s prováděním klinického hodnocení spadající do jeho odpovědnosti. V tomto případě nesmí klinické hodnocení pokračovat. Zadavatel bude neprodleně informovat zdravotnické zařízení/zkoušejícího o takovém rozhodnutí orgánu a vydá zkoušejícímu pokyn, jak postupovat u pacientů, kteří se v době přerušení či předčasného ukončení stále ještě klinického hodnocení zúčastní.</p>	<p>The competent authority may suspend or withdraw the approval for conduct of a clinical trial of its responsibility. In this case the clinical study may not be continued. The Sponsor will inform the Institution/Investigator immediately about such a decision of the authority and instruct the Investigator on how to proceed with patients still being in the study at the time of interruption or premature termination.</p>
<p>18. Odměna</p>	<p>18. Remuneration</p>
<p>Pokud bude klinického hodnocení prováděno v souladu s protokolem klinického hodnocení a bude-li předána úplná a vyhodnotitelná dokumentace, zdravotnickému zařízení bude zaplácena odměna.</p>	<p>Provided that the study is performed in accordance with the study protocol and complete and evaluable documentation is provided a remuneration will be paid to the Institution.</p>
<p>Odměna bude činit █████ € (včetně režijních nákladů) za pacienta, u něhož bude k dispozici úplná dokumentace podle předem stanoveného časového harmonogramu. Zdravotnické zařízení obdrží 30% z výše uvedené částky, zbývající část bude vyplacena zkoušejícímu.</p>	<p>The fee will be █████ € (inclusive overhead) per patient for whom the documentation is complete and available according to the predetermined time schedule. The Institution will receive 30% of the above mentioned amount, the rest being paid to the Investigator.</p>

<p>Administrativní poplatek za posouzení klinického hodnocení ve výši ██████ € bude uhrazen do 30 dní po randomizaci prvního pacienta. Kromě toho zdravotnické zařízení obdrží za služby lékárny měsíční paušální poplatek ve výši ██████ € měsíčně. Tento poplatek bude vyplácen počínaje iniciační návštěvou v lékárně a bude fakturován za níže uvedených podmínek.</p>		<p>A start up fee of ██████ € will be due 30 days after randomization of the first patient. In addition, the site will receive a monthly pharmacy fee of ██████ € per month for the handling of the study IMP. This fee will start with the pharmacy initiation visit and has to be invoiced as described below.</p>		
<p>Za pacienty, kteří ukončí klinické hodnocení předčasně, bude odměna zdravotnickému zařízení uhrazena poměrně podle následujícího harmonogramu:</p>		<p>For patients who discontinue the study prior to completion the Institution's fee will be pro rata, according to the following schedule:</p>		
		Institution / Zdravotnické zařízení (30%)	Investigator / Zkoušející (70%)	Total Costs / Celkové náklady
Visit 1	návštěva 1:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 2	návštěva 2:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 3	návštěva 3:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 4	návštěva 4:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 5	návštěva 5:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 6	návštěva 6:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 7	návštěva 7:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 8	návštěva 8:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 9	návštěva 9:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 10	návštěva 10:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 11	návštěva 11:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 12	návštěva 12:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 13	návštěva 13:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 14	návštěva 14:	██████ €	██████ €	██████ €
Treatment Phase	léčebná fáze	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 15	návštěva 15:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 16	návštěva 16:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 17	návštěva 17:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 18	návštěva 18:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 19	návštěva 19:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 20	návštěva 20:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 21	návštěva 21:	██████ €	██████ €	██████ €
Visit 22	návštěva 22:	██████ €	██████ €	██████ €
Extension Phase	pokračovací fáze	██████ €	██████ €	██████ €
		Visit Fee Total: ██████ € (inclusive of overhead)		

za všechny návštěvy celkem: ████████ € (včetně režijních nákladů)	
Odměna zahrnuje všechny služby poskytované zdravotnickým zařízením při provádění tohoto klinického hodnocení včetně nákladů na archivaci podle odstavce 12. Služby požadované protokolem klinického hodnocení nesmí být fakturovány zdravotní pojišťovně pacienta.	The fee includes all services provided by the Institution for the performance of this study including costs for archiving according to paragraph 12. Services requested by the study protocol may not be invoiced to the patient's insurance carrier.
V případě odchýlení se od protokolu klinického hodnocení, které bude mít za následek vyřazení pacienta z hodnocení (tj. pacient nesplňuje zařazovací/vylučovací kritéria, chybějící a/nebo nevěrohodná data o účinnosti a bezpečnosti), nebude za příslušného pacienta vyplacena žádná platba.	In case of study protocol deviation which results in the patient's exclusion from evaluation (e.g. patient does not meet the inclusion/exclusion criteria, missing and/or implausible efficacy and safety data) no payment will be made for the respective patient.
V případě předčasného ukončení klinického hodnocení bude celková odměna založena na shora uvedeném harmonogramu poměrně k uplynulé době.	In case of premature study termination as a whole remuneration will be based on the pro rata temporis schedule mentioned above.
Platby budou prováděny dvakrát ročně po potvrzení CRO, že je k dispozici úplná a vyhodnotitelná dokumentace.	Payments will be effected twice a year, after confirmation of the CRO that complete and evaluable documentation is available.
Odměna zdravotnickému zařízení bude převedena na následující bankovní účet:	The Institution's fee will be transferred to the following bank account:

<p>Platby provede společnost Dr. Falk Pharma GmbH po doručení faktury vydané zdravotnickým zařízením nebo zkoušejícím, která splňuje následující požadavky:</p> <p>Faktura zdravotnického zařízení je adresována na společnost Dr. Falk Pharma GmbH a obsahuje následující položky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jméno příjemce plnění (včetně jeho DIČ): <div style="margin-left: 20px;"> <u>Příjemce plnění:</u> Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg/Německo DIČ: DE 142104856 </div> • Číslo faktury • Vyznačení povinnosti hradit DPH: <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> ano <p>(zaškrtnuto)</p> <p>V případě, že je zdravotnické zařízení nebo zkoušející plátcem DPH: uveďte na fakturu pouze <u>čistou částku</u> a na fakturu uveďte následující položky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DIČ zdravotnického zařízení / zkoušejícího <div style="margin-left: 20px;"> Prohlášení: „V rámci systému přenesené daňové povinnosti Evropské unie platí DPH příjemce plnění. Daňová povinnost je přenesena na příjemce plnění.“ </div> 	<p>Payments will be done by Dr. Falk Pharma GmbH after receipt of an invoice issued by the Institution or the Investigator which meets the following requirements:</p> <p>Invoice is addressed to Dr. Falk Pharma GmbH and contains the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Name of Beneficiary (including its VAT ID-No.): <div style="margin-left: 20px;"> <u>Beneficiary:</u> Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg/Germany VAT Reg. No.: DE 142104856 </div> • Invoice No. • Indication of VAT obligation: <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <p>(ticked)</p> <p>In case the Institution or Investigator is obliged to VAT: Please mention only the <u>net amount</u> on the invoice and provide additionally the following items on the invoice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • International VAT ID-No. of the Institution/Investigator • Statement: “Within the Reverse-Charge System of the European Union VAT is payable by the recipient of the benefit. The tax is shifted to the beneficiary.”
<p>Pokud bude povinnost k DPH kdykoliv zrušena, zdravotnické zařízení / zkoušející o tom bude informovat zadavatele.</p>	<p>If VAT obligation is cancelled at any time, the Institution/Investigator will inform the Sponsor.</p>
<p>Zdravotnické zařízení refunduje výdaje pacienta (cestovní výdaje) vzniklé v průběhu klinického hodnocení na žádost pacienta a proti stvrzenkám o výdajích. Společnost Dr. Falk Pharma GmbH převede příslušnou částku na bankovní účet uvedený v této smlouvě.</p>	<p>The institution compensates patient’s expenses (travel expenses) incurred during the course of the clinical study, on request of the patient and against expense vouchers. Dr. Falk Pharma will transfer the respective amount to the bank account listed in this agreement.</p>

19. Ukončení klinického hodnocení	19. Termination of the Study
Nábor pacientů pro klinického hodnocení bude ukončen po dosažení statisticky požadované velikosti vzorku. Jakmile bude tohoto cíle dosaženo, zadavatel/CRO o tom bude informovat všechna studijní pracoviště.	Patient recruitment for the study will be terminated after the statistically required sample size will have been reached. Sponsor/CRO will inform all study sites, as soon as this goal will be achieved.
Obě smluvní strany mají právo tuto smlouvu zrušit. Zrušení bude účinné ke dni doručení oznámení o zrušení druhé straně. Důvody ke zrušení jsou následující:	Both contracting parties are entitled to cancel this agreement. The cancellation is effective on the day of delivery of the announcement on cancellation to the other party. The reasons for cancellation are as follows:
<ul style="list-style-type: none"> • pokud kterákoliv ze smluvních stran nesplní jakékoliv ustanovení této smlouvy a neodstraní tento vadný stav v období třiceti dnů od doručení žádosti o nápravu 	<ul style="list-style-type: none"> • if any of the contracting parties does not fulfil any provision of this agreement and does not repair the defective state in the period of thirty days from delivery of the request for correction
<ul style="list-style-type: none"> • pokud kterákoliv ze stran dohodne vyrovnání se svými věřiteli, nebo pokud kterákoliv ze stran vyhlásí konkurz 	<ul style="list-style-type: none"> • if any of the parties makes a settlement with its creditors or if any of the parties is declared bankrupt
<ul style="list-style-type: none"> • pokud kterákoliv ze stran ztratí svoji způsobilost v této oblasti jednat 	<ul style="list-style-type: none"> • if any of the parties loses its competency to act in this area
<ul style="list-style-type: none"> • když bude riziko pro subjekty hodnocení vyšší, než se dříve předpokládalo, nebo 	<ul style="list-style-type: none"> • when the risk for subjects of evaluation is higher than it was expected before, or
<ul style="list-style-type: none"> • pokud budou zrušeny všechny ostatní souhlasy, povolení, smlouvy nebo výjimky, nebo bude-li pozastavena jejich platnost nebo nebudou-li prodlouženy. 	<ul style="list-style-type: none"> • if all other related consents, permissions, agreements or exceptions are revoked, their validity suspended, or when no prolongation has been concluded.
V jakýchkoliv jiných případech je možné tuto smlouvu ukončit dohodou nebo oznámením bez uvedení důvodů. V tomto případě bude výpovědní lhůta třicet dnů a začne běžet další den po doručení oznámení druhé straně.	In any other cases, it is possible to terminate this agreement by an agreement or by a notice without giving any reasons. In this case the notice period shall be thirty days and shall commence the next day after the delivery of the notice to the other party.
20. Platné právo – kompetentní soudy	20. Applicable Law – Competent Courts
Tato smlouva se řídí právními předpisy České republiky a byla vyhotovena v souladu s nimi. Kompetentním soudem je místně příslušný soud.	This agreement is subject to Czech law and was elaborated in accordance with it. The competent court is the court appropriate to Institution's place of business.

21. Doložka o oddělitelnosti	21. Severability Clause
Pokud je jakékoliv ustanovení této smlouvy neúčinné, nebo pokud se takovým stane, účinnost ostatních ustanovení tím nebude dotčena. Neúčinné ustanovení bude nahrazeno jiným ustanovením, které je přijatelné podle zákona a nejlépe odpovídá záměru zrušeného ustanovení.	If any regulation of this contract is or becomes ineffective, the effectiveness of other regulations will not be concerned. The ineffective regulation will be replaced by another regulation which is accepted by law and corresponds best to the intention of the one cancelled.
22. Další povinnosti zdravotnického zařízení	22. Further Obligations of the Institution
Podpisem této smlouvy zástupce zdravotnického zařízení zaručuje, že:	By signature the Institution's representative assures:
– zkoušejícímu a studijnímu týmu je přidělen dostatečný čas na provedení tohoto klinického hodnocení	– that sufficient time is granted to the Investigator and the study team to perform this study
– k provedení tohoto klinického hodnocení je k dispozici vhodný personál a vhodná zařízení,	– that suitable personnel and suitable facilities are available to perform this study
– zkoušejícímu bude poskytnuta pomoc v organizačních, administrativních, odborných a jakýchkoliv jiných věcech spojených s provedením klinického hodnocení,	– that assistance will be rendered to the Investigator in organizational, administrative, professional and any other matters connected with the performance of the study
– klinické hodnocení bude prováděno v souladu s platným protokolem klinického hodnocení ve shodě s právními předpisy a podle správné klinické praxe,	– that the study will be conducted in accordance with the valid the study protocol and in compliance with legal regulations and in line with the Good Clinical Practice,
– budou respektována doporučení Helsinské deklarace,	– that the recommendations of the Declaration of Helsinki will be respected,
– provádění klinického hodnocení je ve shodě se zaměstnavatelskými podmínkami zdravotnického zařízení,	– that conduct of the clinical trial is in agreement with the institution's employer conditions,
– souběžně není prováděno žádné konkurenční klinického hodnocení,	– that no competing study is carried out contemporaneously,
– bude přijato monitorování a ověřování zdrojových dat,	– that monitoring as well as source data verification will be accepted
– zdravotnické zařízení souhlasí s audity/inspekcemi ze strany zástupců zadavatele/CRO nebo správních orgánů.	– that Institution agrees to audits/inspections by representatives of the Sponsor/CRO or authorities

Zkoušející vlastnoručním podpisem zaručuje, že:	By his/her signature the Investigator assures:
– si přečetl protokol klinického hodnocení a jeho dodatky a uznává jeho obsah jako základ k provádění klinického hodnocení,	– to have read the clinical study protocol and its appendices and to recognize their contents as the base of clinical trial conduct
– bude shromažďovat veškeré údaje včas a správně je zaznamená a v celém rozsahu zaeviduje,	– to collect all data in due time and to record and file them correctly and completely
– bude pracovat v souladu s právními předpisy a podle správné klinické praxe,	– to work in compliance with legal regulations and according to the Good Clinical Practice,
– bude dodržovat doporučení Helsinské deklarace,	– to respect the recommendations of the Declaration of Helsinki,
– v případě, že se vyskytne závažná nežádoucí příhoda, bude ihned informovat odpovědnou osobu jmenovanou v protokolu klinického hodnocení,	– to inform the responsible person named in the study protocol immediately when a serious adverse event has occurred,
– obdržel kopii Příručky pro zkoušející týkající se hodnoceného přípravku a je informován o jejím obsahu,	– to have received a copy of the investigator's brochure concerning the investigational product and to be informed about its contents,
– podepíše platný protokol klinického hodnocení a bude spolupracovat na tomto klinickém hodnocení na základě tohoto dokumentu.	– to sign the valid study protocol and to cooperate in this clinical study on the base of this document.

23. Závěrečná ustanovení	23. Final Provisions
Jakékoliv změny smlouvy nebo jakýchkoliv doplňujících smluv musí mít písemnou podobu.	Any changes of the agreement or any ancillary arrangements must be done in writing.
<p>Tato smlouva se uzavírá na dobu trvání klinického hodnocení.</p> <p>Zdravotnické zařízení zveřejní tuto smlouvu v registru smluv vedeném u Ministerstva vnitra („registr smluv“) v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Zdravotnické zařízení předá CRO doklad o zveřejnění upravené smlouvy, jakmile to bude proveditelné. Pokud CRO neobdrží doklad o zveřejnění upravené smlouvy ve lhůtě 15 dní od předání smlouvy ke zveřejnění, CRO a nebo zadavatel budou oprávněni zveřejnit upravenou smlouvu v registru smluv samy. Smluvní strany uznávají, že Smlouva nebude účinná, dokud nebude zveřejněna v registru smluv a nasmlouvané činnosti související s Klinickým hodnocení nebudou zahájeny, dokud obě smluvní strany neobdrží potvrzení o zveřejnění.</p>	<p>This agreement is concluded for the period of the study duration.</p> <p>The medical facility shall publish this Agreement in the Contract Registry maintained by the Czech Ministry of Interior (“Contract Registry”) in accordance with Act No. 340/2015 Coll., on the Contract Registry. The medical facility shall provide CRO with a document proving publication of the amended Agreement as soon as possible. If CRO does not receive documentation of publication of the revised agreement within 15 days from the handover of the agreement for publication, CRO and/or the Sponsor will be entitled to publish the revised Agreement in the Contract Registry on their own. The parties hereto acknowledge their awareness that the Agreement shall not be effective unless it is published in the Contract Registry, and contractually agreed activities relating to the clinical trial will not be commenced if the parties do not receive confirmation of publication.</p>
Smluvní strany výslovně potvrzují, že tato smlouva neovlivňuje a nebude nijak ovlivňovat chování při předepisování léků nebo cenová jednání o léčivých přípravcích.	The contracting parties expressly confirm that this agreement does not and will not have any influence on prescription behavior or price negotiations for medicinal products.

 Jméno zástupce/Name of
 Representative/Název zdravotnického
 zařízení/Name of Institution

Ústí nad Labem, _____
 Datum /Date

 MUDr. Jiri Stehlik
 Hlavní zkoušející /Principal Investigator

Ústí nad Labem, _____
 Datum /Date

 Dr. rer. nat. Markus Proels
 Project Manager Clinical Research /Project
 Manager Clinical Research/Dr. Falk Pharma
 GmbH

Freiburg, _____
 Datum /Date

<p>Příloha 1: /Attachment 1:</p>	<p>Formulář „Souhlas s přenosem osobních údajů podle §42b AMG“ /Form “Consent to the transmission of personal data pursuant to section §42b of AMG”</p>
-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstraße 5 79108 Freiburg – Německo Číslo faxu: ++49 761 1514 377</p>	<p>Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstraße 5 79108 Freiburg – Germany Fax-number: ++49 761 1514 377</p>
<p>Podepsaný formulář zašlete zpět společnosti Dr. Falk Pharma! Č. faxu: ++49(0)761/1514-377</p>	<p>Please return the signed form to Dr. Falk Pharma! Fax-no.: ++49(0)761/1514-377</p>
<p>Kód studie: NUC-5 / PSC</p>	<p>Study Code: NUC-5 / PSC</p>
<p>Č centra 203</p>	<p>Centre No 203</p>
<p>Souhlas s přenosem Vašich osobních údajů na nadřízený spolkový orgán podle §42 b německého zákona o léku (AMG)</p>	<p>Consent to the transmission of your personal data to the superior federal authority pursuant to Section 42 b German Medicines Act (AMG)</p>
<p>1. Souhlasím s tím, aby mé osobní údaje (jméno a adresa podniku) získané během klinického hodnocení „Dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze III, porovnávající tobolky kyseliny norursodeoxycholové s tobolkami placeba při léčbě primární sklerozující cholangitidy“ společností Dr FalkPharma GmbH byly odeslány německému kompetentnímu nadřízenému spolkovému orgánu BfArM [<i>Spolkový ústav pro léky a zdravotnické prostředky</i>] a byly zapsány do databáze (Lékový informační systém/AMIce) v Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [<i>Německý ústav</i></p>	<p>1. I agree that my personal data (name and business address) collected during the clinical trial entitled “Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III study comparing norursodeoxycholic acid capsules with placebo in the treatment of primary sclerosing cholangitis” by Dr FalkPharma GmbH are sent to the German competent superior federal authority BfArM [Federal Institute for Drugs and Medical Devices] and are entered in the database (Drugs Information System/AMIce) at the Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [German Institute of Medical Documentation and Information].</p>

<i>pro zdravotnickou dokumentaci a informace].</i>	
2. Souhlasím s tím, aby mé osobní údaje podrobněji popsáné shora mohly být uloženy v této obecně přístupné databázi a zaregistrovány na PharmaNet.Bund.	2. I agree that my personal data described in more detail above may be saved in this generally accessible database and registered on PharmaNet.Bund.
3. Tento souhlas nevyžaduje žádnou další činnost.	3. This consent does not require any further actions.
4. Můj souhlas s přenosem a ukládáním údajů je dobrovolný.	4. My consent to the transmission and storage of data is voluntary.
5. Byl/a jsem informován/a, že podle zákona nemusím svůj souhlas udělit.	5. I have been informed that I do not have to give my consent by law.

Místo, datum /Place, Date

.....
Podpis zkoušejícího /Signature investigator