

**PRVNÍ DODATEK KE SMLouvĚ O KLINICKÉM  
HODNOCENÍ**

První dodatek („Dodatek“) ke Smlouvě o klinickém hodnocení uzavřené s účinností od 12. února 2018 („Smlouva“) mezi **Thomayerova nemocnice**, se sídlem Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 - Krč, Česká republika, IČ: 000 64 190, DIČ: CZ00064190, státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v obchodním rejstříku u Městského soudu v Praze, oddíl Pr, vl. 1043, zastoupená doc. MUDr. Zdeňkem Benešem, CSc. („**Zdravotnické zařízení**“) a **AbbVie, s. r. o.**, Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, Stodůlky, 158 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 24148725, DIČ: CZ24148725, zastoupená Mgr. Janem Balzerem, Country Clinical Operations Manager („**AbbVie**“) na poskytování služeb uvedených v Protokolu č. **M16-098** s názvem „**Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti upadacitinibu u pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou**“.

S ohledem na řádné plnění tohoto Dodatku a v souladu s podmínkami Smlouvy, se smluvní strany dohodly pozměnit Smlouvu následovně:

1. Článek 1, odst. a. (Rozsah prací) Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím rozsahu:
  - a. Zdravotnické zařízení bude provádět Studii v souladu s následujícími ustanoveními, jejichž dodržení bude vyžadovat i na Hlavním zkoušejícím, dalších zkoušejících a dalších zaměstnancích, subdodavatelích a zástupcích Zdravotnického zařízení spojených se Studií (společně „**Personál zdravotnického zařízení**“). Studie se bude provádět v souladu s (i) touto Smlouvou, (ii) Protokolem, (iii) všemi písemnými pokyny poskytnutými společností AbbVie nebo jejím jménem; a (iv) všemi platnými zákony a předpisy a prováděcími předpisy platnými pro dané průmyslové odvětví (společně „**Zákony**“), zejména zákony proti úplatkům a korupci, pokyny pro Správnou klinickou praxi Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčiv E6 („**ICH-GCP**“), zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb. v platném znění („**Zákon o léčivech**“), zákonem o zdravotních službách č. 372/2011 Sb.

**FIRST AMENDMENT TO THE CLINICAL STUDY  
AGREEMENT**

First Amendment (the “Amendment”) to that certain Clinical Study Agreement effective 12 February 2018 (the “Agreement”) between **Thomayerova nemocnice**, Vídeňská 800, postcode 140 59, Praha 4 - Krč, Czech Republic, ID: 000 64 190, VAT ID: CZ00064190, state allowance organization established by the Ministry of Health of the Czech Republic, full text of foundation deed No. MZDR17268-IV/2012, registered in Companies Registry by Municipal Court in Prague, Section PR, inlet 1043, represented by doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc. Director (the “**Institution**”) and **AbbVie, s.r.o.**, Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, Stodůlky, 158 00 Praha 5, Czech Republic, ID: 24148725, VAT ID: CZ24148725, represented by Mgr. Jan Balzer, Country Clinical Operations Manager (“**AbbVie**”) for services relating to Protocol No. **M16-098** entitled “**A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis**”.

Subject to the full execution of this Amendment and in accordance with the terms of the Agreement, the parties hereby agree to amend the Agreement, as follows:

1. Section 1 (a) (Scope of Work) of the Agreement is hereby deleted and replaced with the following:
  - (a) Institution shall conduct and shall require Principal Investigator, subinvestigator(s), and Institution’s other employees, subcontractors and agents performing services related to the Study (collectively, “**Institution Personnel**”) to conduct the Study in accordance with: (i) this Agreement; (ii) the Protocol; (iii) all written instruction provided by or on behalf of AbbVie; and (iv) all applicable laws and regulations and industry codes of practice (collectively “**Law(s)**”), including without limitation, anti-bribery and anti-corruption laws, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E6 Good Clinical Practice (“**ICH-GCP**”), the Act on Pharmaceuticals No. 378/2007 Sb., as amended (“**Act on Pharmaceuticals**”), the Act on Health Care Services No. 372/2011 Sb., as amended (“**Health Care Services Law**”), Decree No. 226/2008 Sb., as amended, on Good Clinical Practice and Detailed Conditions of Clinical Trials on Medicinal Products, Decree No. 84/2008 Sb. on Good Pharmacy Practice,

**CONFIDENTIAL**

v platném znění („**Zákon o zdravotních službách**“), vyhláškou č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků v platném znění, vyhláškou č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi v platném znění („**Správná lékárenská praxe**“), vyhláškou č. 86/2008 Sb. o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv, zákonem č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, Obecným nařízením EU o ochraně osobních údajů (2016/679) a souvisejícími právními předpisy na ochranu osobních údajů („**Právní předpisy na ochranu osobních údajů**“) a dalšími zákony na ochranu údajů a soukromí v platném znění. AbbVie na podporu splnění výše uvedených povinností zajistí povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv („**SÚKL**“) a etické komise („**EK**“), zřízené a ustanovené v souladu s platnými zákony, a jejich dohled nad prováděním Studie. AbbVie ohlásí SÚKL a EK (i) do šedesáti (60) dnů od zahájení Studie v České republice místo a datum zahájení Studie a (ii) zavedení významných dodatků do Protokolu podle požadavků platných předpisů. Zdravotnické zařízení zajistí, aby Hlavní zkoušející dodržoval postupy stanovené pro záznam a hlášení údajů způsobem požadovaným příslušnými předpisy.

2. Článek 4, odst. b. (Monitorování Studie; záznamy; hlášení) Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím rozsahu:

- b. Zdravotnické zařízení umožní společnosti AbbVie a osobám pověřeným společností AbbVie přístup na všechna pracoviště, na kterých se provádí Studie, včetně všech lékáren, které připravují Hodnocené léčivé přípravky a/nebo další látky, a to na základě oznámení podaného s dostatečným předstihem a v běžné pracovní době, za účelem monitorování provádění Studie včetně příjmu, manipulace, uchování a přípravy Hodnoceného léčivého přípravku a/nebo dalších látek, a také za účelem auditu Záznamů, zdrojových dokumentů a jiných dat týkajících se Studie (společně „**Dokumenty studie**“) jakož i bezpečnostní opatření technické a organizační povahy aplikovaná v praxi za účelem ochrany Osobních údajů. Cílem je ověřit dodržování této Smlouvy, přičemž Zdravotnické zařízení smí dané Dokumenty studie upravit, tak, jak to vyžadují

as amended (“**Good Pharmacy Practice**”), Decree No. 86/2008 Sb. on Good Laboratory Practice in the Area of Medicines, Act No. 101/2000 Sb. on Protection of Personal Data, the EU General Data Protection Regulation (2016/679) and related data protection laws (“**Data Protection Law(s)**”) and other data protection and privacy laws, as each may be amended, from time to time. In furtherance of the foregoing obligations, AbbVie shall ensure that the State Institute for Drug Control (“**SUKL**“) and an Ethics Committee (“**EC**“) established and constituted in accordance with applicable Laws approves and oversees the conduct of the Study. AbbVie shall notify SUKL and EC of (i) the date and place of commencement of the Study within sixty (60) days from its start in the Czech Republic and (ii) the introduction of substantial amendments to the Protocol as required by applicable regulations. Institution shall cause Principal Investigator to observe the procedures set forth for recording and reporting data as required by applicable regulations.

2. Section 4(b) (Monitoring of the Study; Records; Reporting) of the Agreement is hereby deleted and replaced with the following:

- (b) Upon reasonable advance notice and during normal business hours, Institution shall permit AbbVie and AbbVie’s designees access to any facilities at which the Study is conducted, including any pharmacy dispensing the Study Product and/or other compounds, to monitor the conduct of the Study, including the receipt, handling, storage and dispensing of the Study Product and/or other compounds, and to audit the Records, source documents, and other Study-related data (collectively, “**Study Documents**“) as well as technical and organizational security measures put in place to protect Personal Data to verify compliance with this Agreement, provided that Institution may redact such Study Documents as legally required to protect subject confidentiality. If, as a result of Study monitoring, AbbVie identifies a significant audit finding that is not timely cured (in case of any breaches of **Section 7** within five (5) days) or is incapable of timely cure, AbbVie may immediately terminate this Agreement.

**CONFIDENTIAL**

zákony na ochranu důvěrných dat subjektů. Pokud společnost AbbVie při monitorování Studie nalezne nějaké významné zjištění auditora, a toto zjištění nebude včas napraveno v případě jakéhokoli porušení **Článku 7** ve lhůtě pěti (5) dnů) nebo nebude moci být včas napraveno, AbbVie smí tuto Smlouvu s okamžitou platností ukončit.

3. **Článek 6, odst. a. (Mlčenlivost) Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím rozsahu:**

- a. Zdravotnické zařízení a Personál zdravotnického zařízení během doby trvání této Smlouvy včetně všech jejích prodloužení, a po dobu [REDACTED] po jejím vypršení nebo ukončení nesmí bez předchozího písemného souhlasu společnosti AbbVie sdělit (níže definované) Důvěrné informace žádné třetí straně (kromě stran, které určí společnost AbbVie) ani je použít pro žádný jiný účel než ten, který je uveden v této Smlouvě. Bez ohledu na výše uvedené budou závazky mlčenlivosti a nepoužívání žádných Důvěrných informací označených společností AbbVie jako obchodní tajemství v platnosti po takovou dobu, po jakou dané Důvěrné informace budou mít podle příslušných Zákonů charakter obchodního tajemství. „**Důvěrné informace**“ budou zahrnovat všechny informace poskytnuté Zdravotnickému zařízení nebo Personálu zdravotnického zařízení společností AbbVie nebo jejím jménem, zejména Protokol, Materiály studie, Záznamy a všechny materiály, data, výsledky a informace, které se týkají společnosti AbbVie nebo Studie nebo které se objevily v důsledku provádění Studie (včetně Osobních údajů získaných od Subjektů studie), kromě všech jejích částí, které:

4. **Článek 19. (Přetrvání) Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím rozsahu:**

19. **Přetrvání.** Všechny podmínky, které svým cílem nebo významem mají přetrvat ukončení nebo vypršení platnosti této Smlouvy, přetrvávají, zejména pak závazky stran týkající se hlášení finančních zájmů a střetu zájmů a jejich řízení, uchování záznamů a práva na audit, mlčenlivost, ochranu důvěrných informací / osobních údajů, publicita, vlastnictví, publikace, požadavky na oznamování ujištění a záruk stran podle **článku 11(b)**, odškodnění a Poškození

3. **Section 6(a) (Confidentiality) of the Agreement is hereby deleted and replaced with the following:**

(a) During the Term of this Agreement, including any extensions thereof, and for a period of [REDACTED] after the expiration or termination of this Agreement, Institution and Institution Personnel shall not disclose to any third party (other than AbbVie's designated parties) or use Confidential Information (as defined below) for any purpose other than that indicated in this Agreement without AbbVie's prior written consent. Notwithstanding the foregoing, obligations of confidentiality and non-use with respect to any Confidential Information identified as a trade secret by AbbVie shall remain in place for so long as the applicable Confidential Information retains its status as a trade secret under applicable Laws. "**Confidential Information**" shall include any information provided to Institution or Institution Personnel by or on behalf of AbbVie including, without limitation, the Protocol, Study Materials, Records, and all other materials, data, results, and information concerning AbbVie or the Study or developed as a result of conducting the Study (including Personal Data collected from Study subjects), except any portion thereof that:

4. **Section 19 (Survival) of the Agreement is hereby deleted and replaced:**

19. Survival. Any other terms which by their intent or meaning are intended to survive termination or expiration of this Agreement shall so survive, including, without limitation, the parties' obligations with respect to financial disclosure reporting and conflict of interest disclosure and management, record retention and audit rights, confidentiality, subject confidentiality/data protection publicity, ownership, publications, notification requirements with respect to such party's representations and warranties set forth in **Section**

**CONFIDENTIAL**

<p>vlivem studie.</p> <p>5. Příloha A Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím rozsahu:</p> <p>Rozpočet stanovený v Příloze A Smlouvy - Rozpočet a platební plán se ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje se příloženou Přílohou A - Rozpočet a platební plán.</p> <p>6. Příloha B Smlouvy se zrušuje v celém svém rozsahu a nahrazuje se Přílohou B přiloženou k tomuto Dodatku.</p> <p>Pojmy, jež zde nejsou definovány jinak, mají stejný význam, který je jim připisován ve Smlouvě. Kromě podmínek, které se výslovně změnily tímto Dodatkem, zůstávají všechny ostatní podmínky této Smlouvy v plné platnosti a účinnosti během trvání této Smlouvy.</p> <p>Smluvní strany souhlasí s uveřejněním tohoto dodatku včetně předchozích dodatků a smlouvy Zdravotnickým zařízením za účelem splnění povinností uložených mu platnou a účinnou právní úpravou, a to zejména zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů.</p> <p>V případě rozporu mezi českou a anglickou verzí tohoto dodatku má přednost a je rozhodující verze česká.</p> <p>Nedílnou součástí tohoto Dodatku tvoří Příloha A - Přehled rozpočtu a platební harmonogram a Příloha B - Vybavení.</p>	<p>11(b), indemnification, and Study Injuries.</p> <p>5. Exhibit A of the Agreement is hereby deleted and replaced:</p> <p>The Budget set forth in Exhibit A of the Agreement - Budget Summary and Payment Schedule of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the attached Exhibit A - Budget Summary and Payment Schedule.</p> <p>6. The Exhibit B of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the Exhibit B attached to this Amendment.</p> <p>Terms not otherwise defined herein shall have the meanings ascribed to such terms in the Agreement. Except as specifically amended by this Amendment, all other terms and conditions of the Agreement shall continue in full force and effect during the term of the Agreement.</p> <p>Contracting parties hereby agree with the disclosure/publication of this amendment, including but not limited to, any/all preceding amendments and Agreement by the Institution in accordance with the obligations stipulated by applicable legal regulations, specifically Act no. 340/2015 Coll., on Contracts Registry, as amended.</p> <p>In case of any conflict between Czech and English language version of this Amendment, Czech version shall be decisive.</p> <p>Integral part of this Amendment shall be Exhibit A – Budget Summary and Payment Schedule and Exhibit B - Equipment.</p>
---	---

**CONFIDENTIAL**

**NA DŮKAZ ČEHOŽ** každá smluvní strana prostřednictvím svých řádně zmocněných zástupců uvedla tento Dodatek v platnost svým podpisem.

**IN WITNESS WHEREOF**, each of the parties has caused this Amendment to be executed by its authorized representative in its name and on its behalf.

AbbVie s.r.o.

Thomayerova nemocnice

By/Podepsal: \_\_\_\_\_

By/Podepsal: \_\_\_\_\_

Name/Jméno: **Mgr. Jan Balzer**Name/Jméno: **doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.**Title/Funkce: Country Clinical Operations Manager  
Upon the power of attorney/Na základě plné moci

Title/Funkce: Director / ředitel

Date/Datum: \_\_\_\_\_

Date/Datum: \_\_\_\_\_

I have read this Agreement and acknowledge the obligations in the Agreement.

Tuto Smlouvu jsem si přečetl a uznávám závazky z ní plynoucí.

By/Podepsal: \_\_\_\_\_

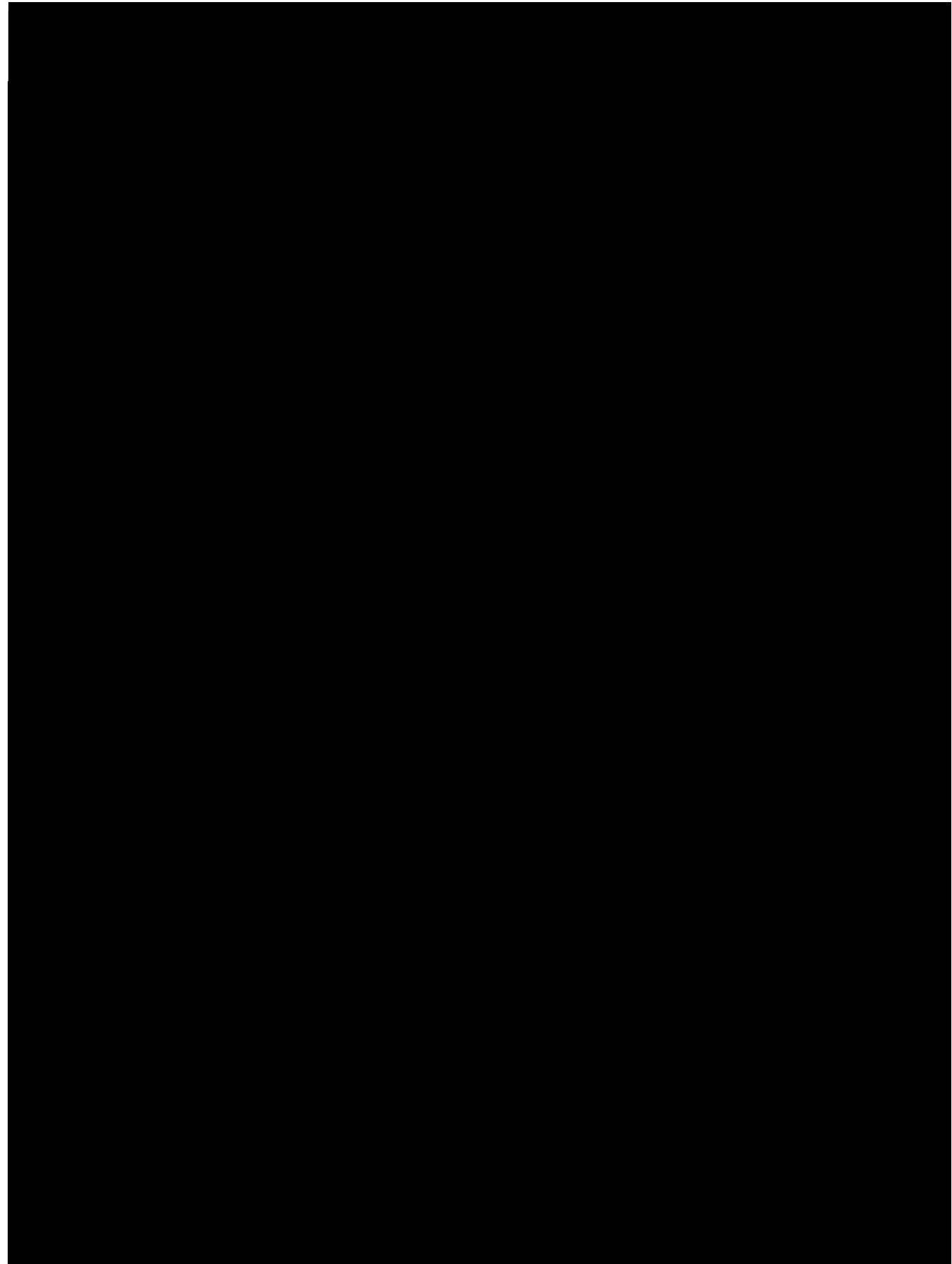
Name/Jméno: \_\_\_\_\_

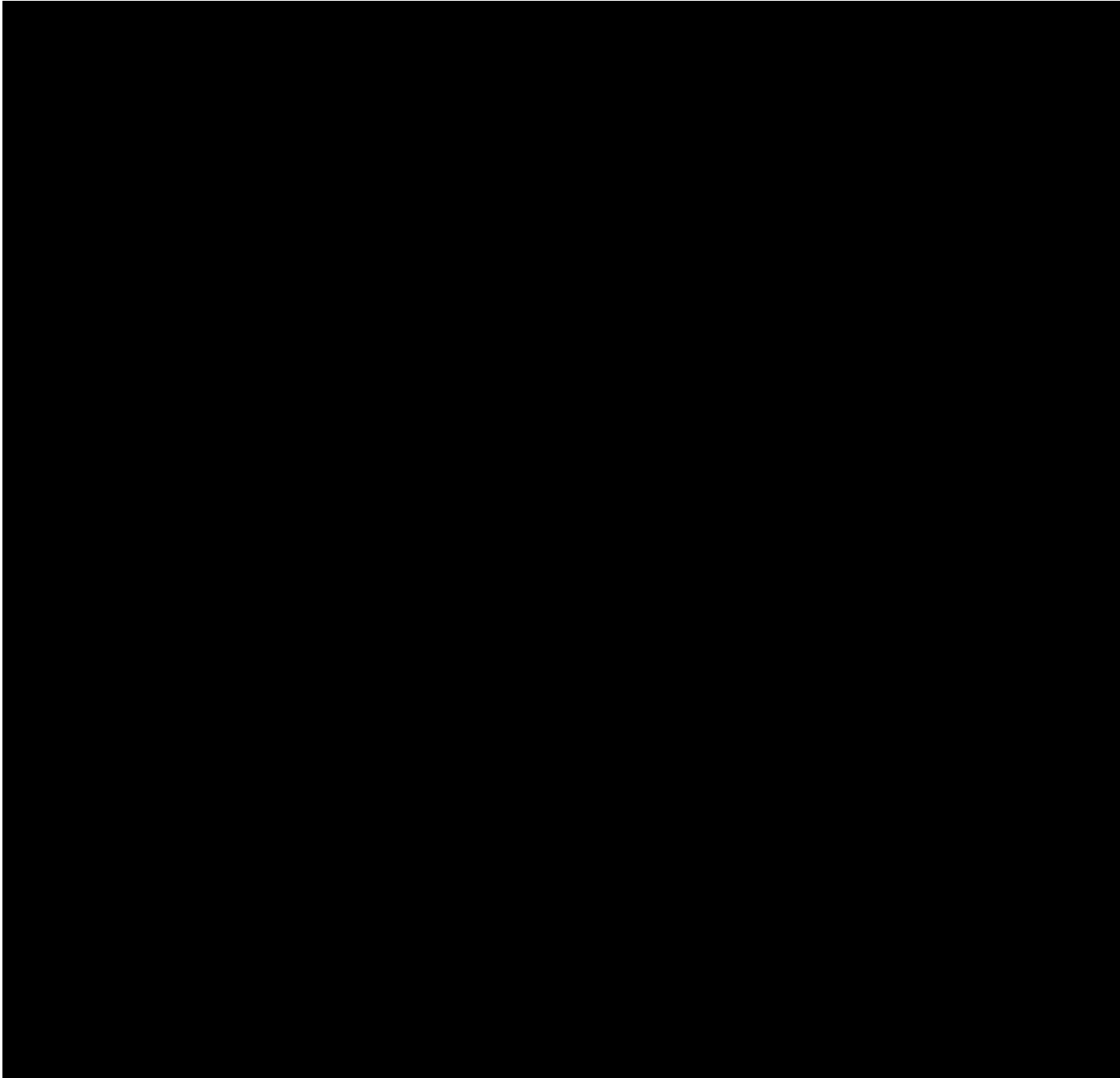
Title/Funkce: Principal Investigator / Hlavní zkoušející

**CONFIDENTIAL**

Date/Datum: \_\_\_\_\_

**CONFIDENTIAL**





**CONFIDENTIAL**

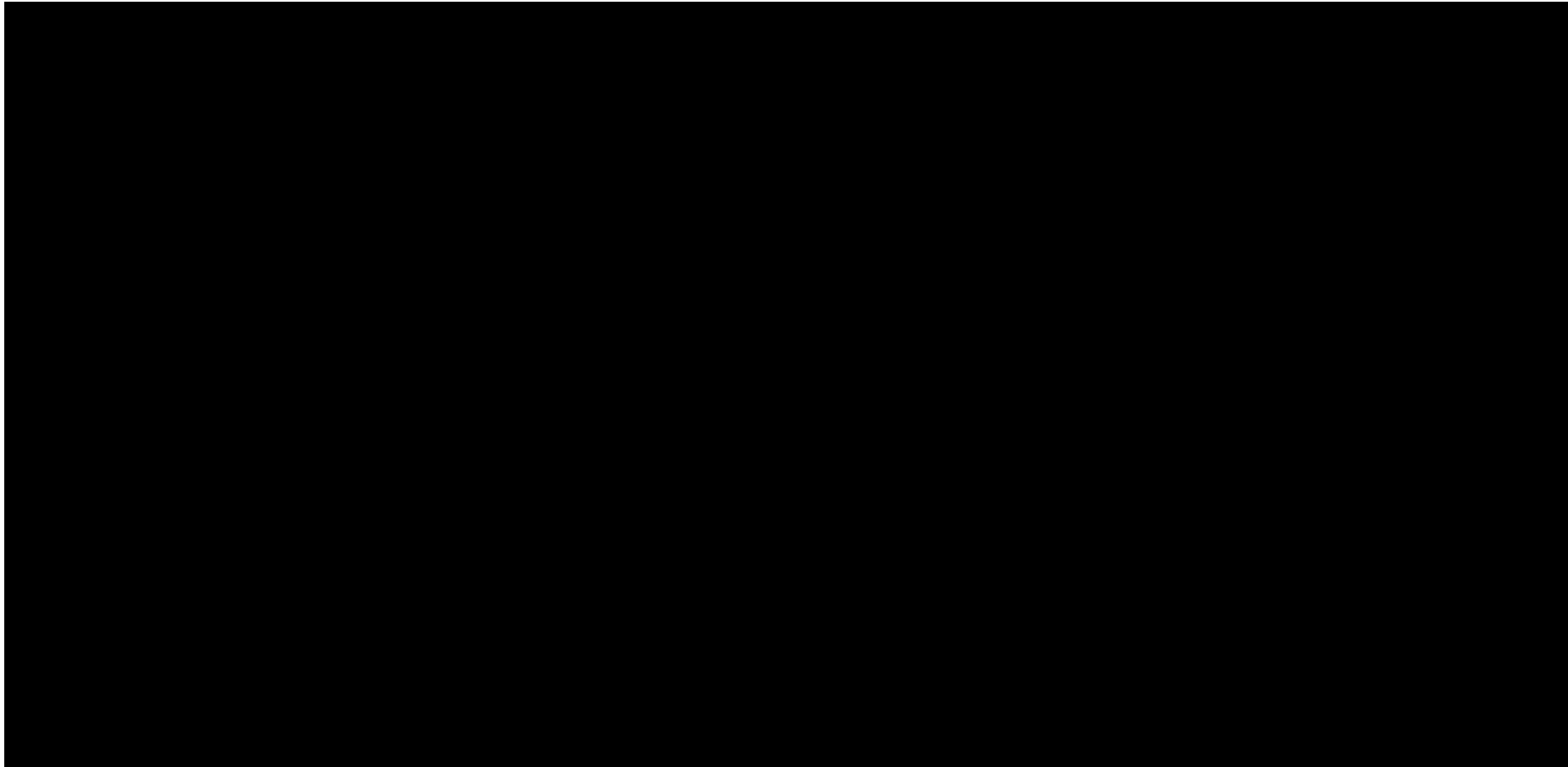
Legal Template: Czech Republic-Amendment to the Clinical Study Agreement-24May2011

Document Name: AMD 1 to M16-098 AMD 1 to M16-098 CZ CSA - 1 Agmt Per Site (AbbVie Managed Study) TN [REDACTED] 07Dec18 Final Clean (2)

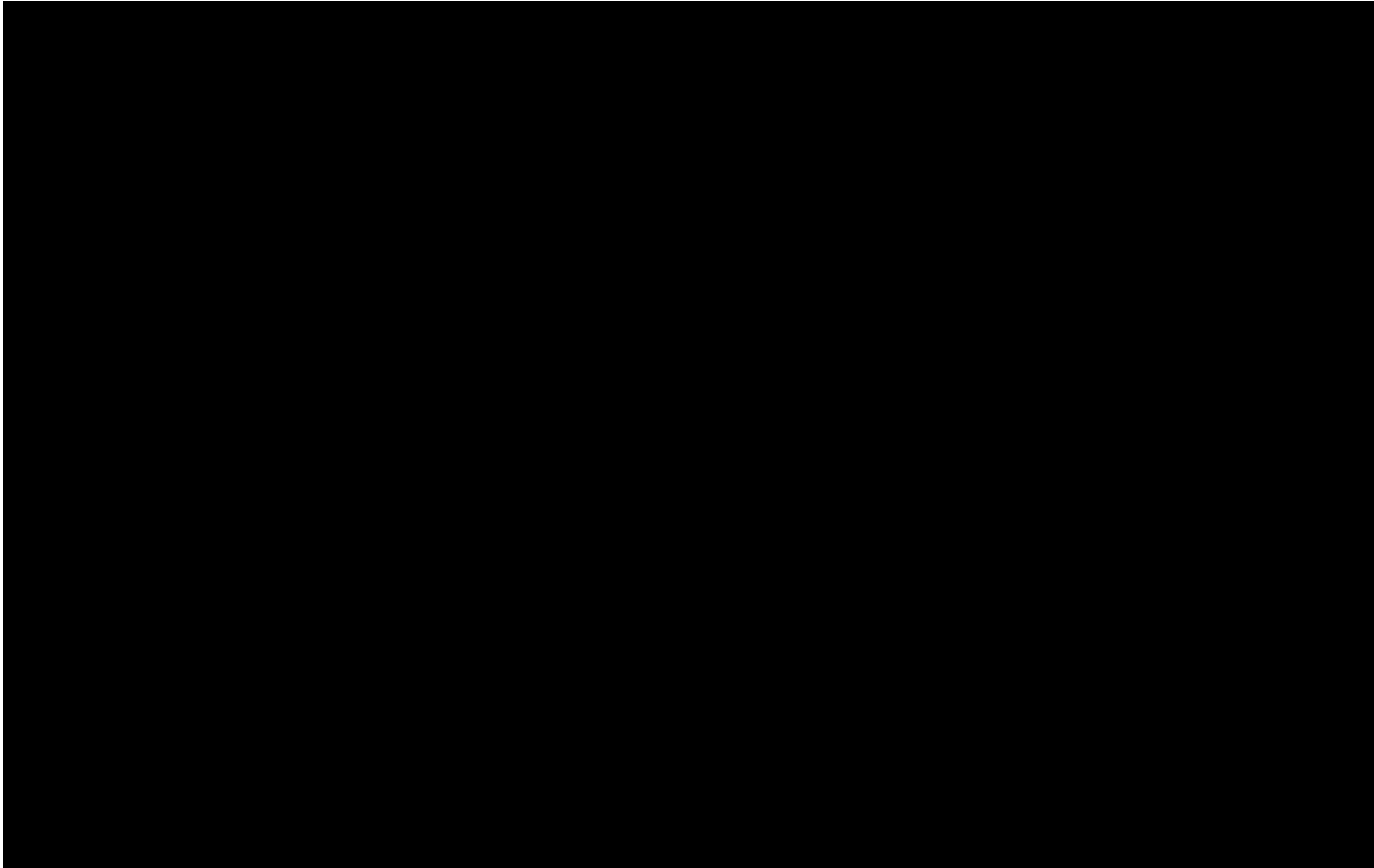
Version: 12/10/2018 10:46 AM, 13,899

Page 8 of 13





**CONFIDENTIAL**



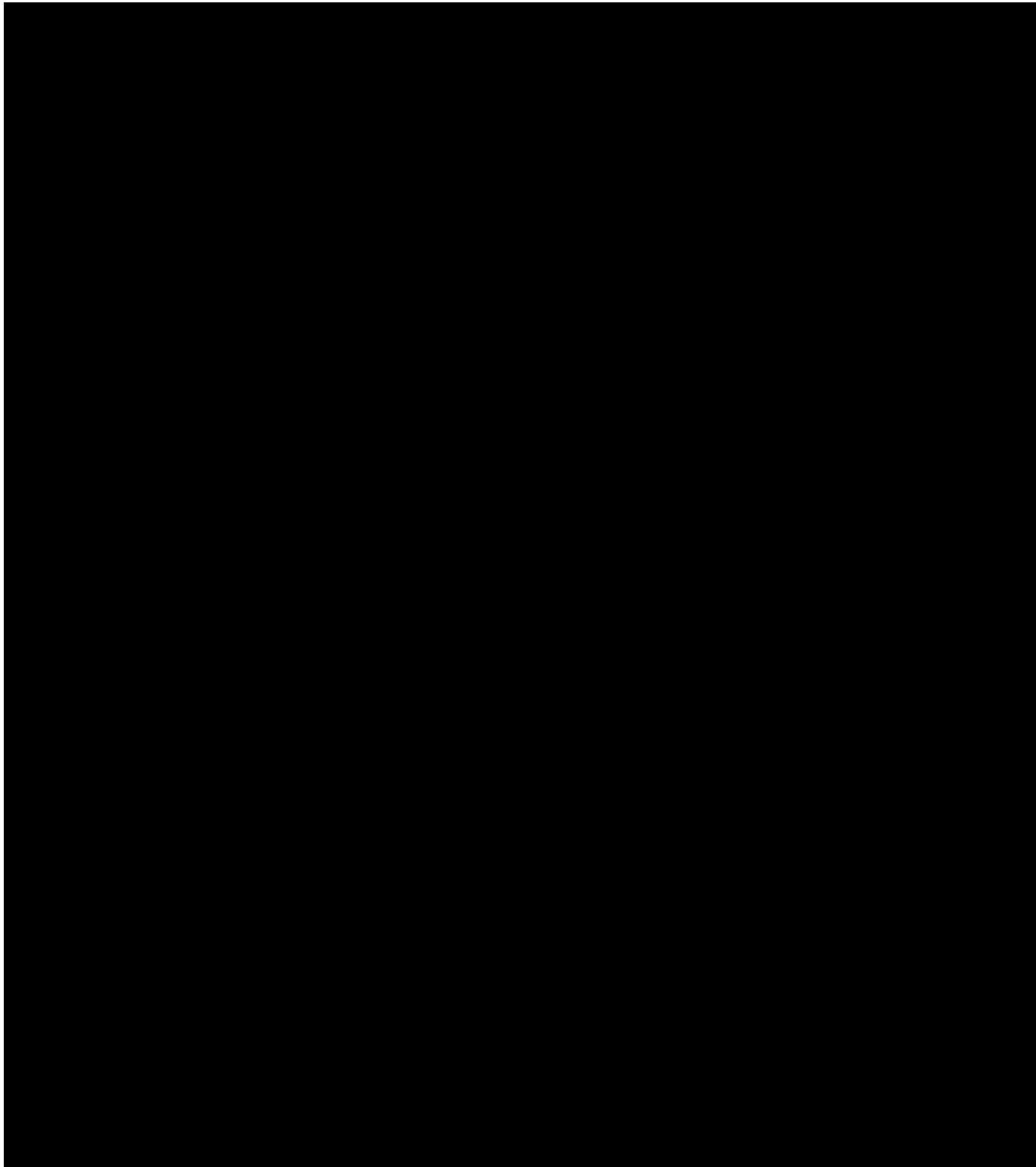
**CONFIDENTIAL**

Legal Template: Czech Republic-Amendment to the Clinical Study Agreement-24May2011

Document Name: AMD 1 to M16-098 AMD 1 to M16-098 CZ CSA - 1 Agmt Per Site (AbbVie Managed Study) TN [REDACTED] 07Dec18 Final Clean (2)

Version: 12/10/2018 10:46 AM, 13,899

Page 10 of 13



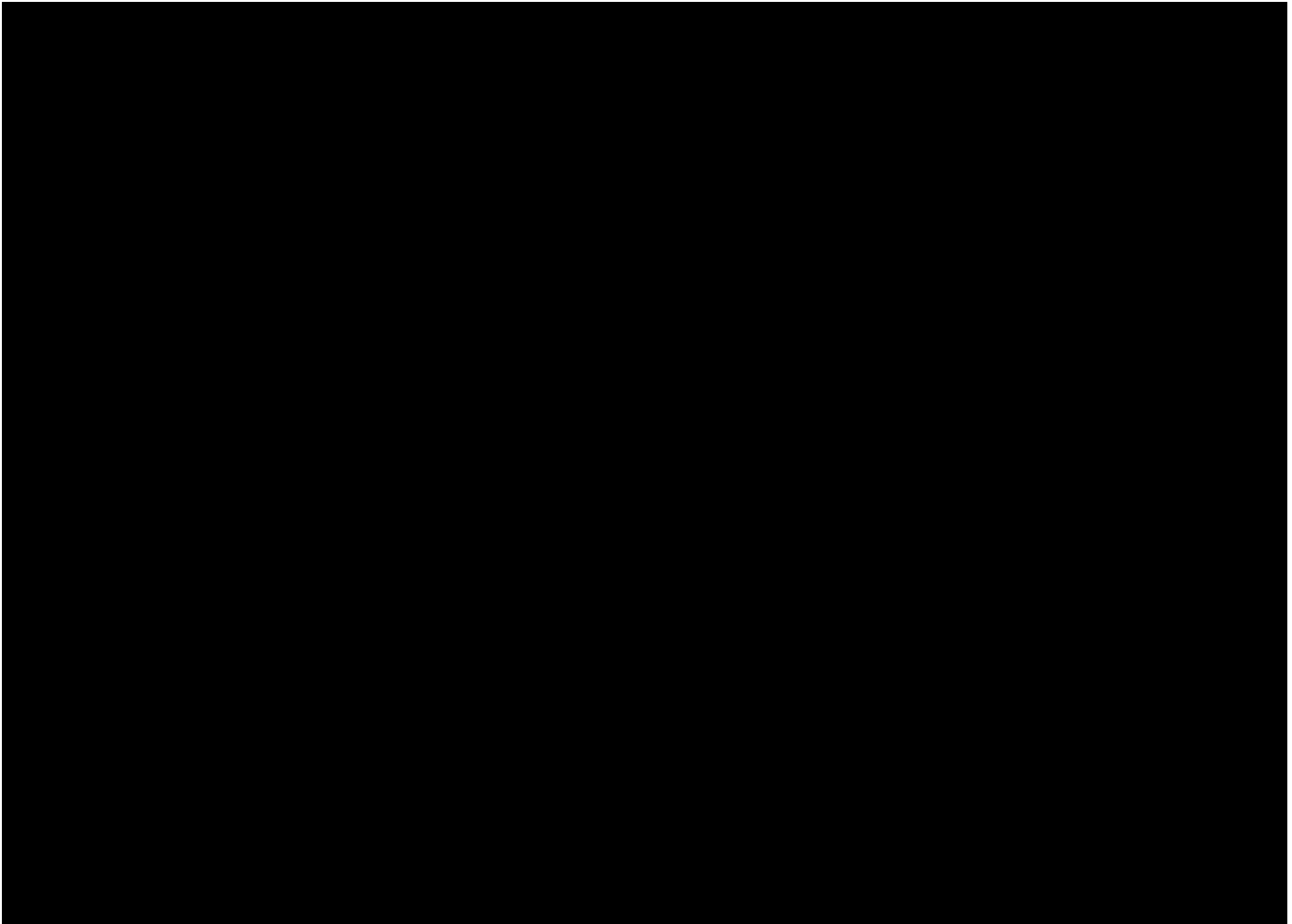
**CONFIDENTIAL**

Legal Template: Czech Republic-Amendment to the Clinical Study Agreement-24May2011

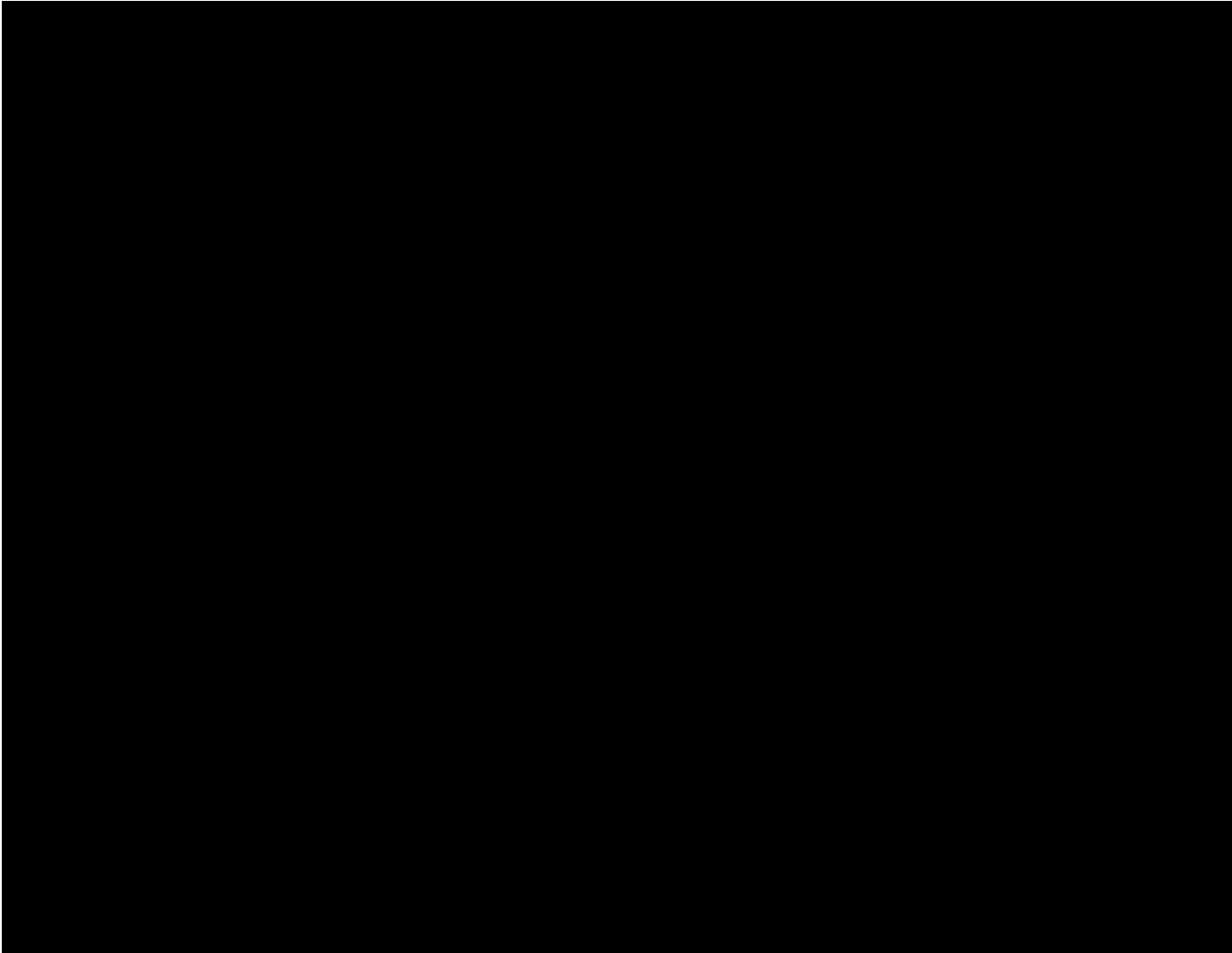
Document Name: AMD 1 to M16-098 AMD 1 to M16-098 CZ CSA - 1 Agmt Per Site (AbbVie Managed Study) TN [REDACTED] 07Dec18 Final Clean (2)

Version: 12/10/2018 10:46 AM, 13,899

Page 11 of 13



**CONFIDENTIAL**



**CONFIDENTIAL**

Legal Template: Czech Republic-Amendment to the Clinical Study Agreement-24May2011

Document Name: AMD 1 to M16-098 AMD 1 to M16-098 CZ CSA - 1 Agmt Per Site (AbbVie Managed Study) TN [REDACTED] 07Dec18 Final Clean (2)

Version: 12/10/2018 10:46 AM, 13,899

Page 13 of 13

**EXHIBIT B / PŘÍLOHA B**EQUIPMENT TO BE PROVIDED BY ABBVIE / ZAŘÍZENÍ KTERÉ POSKYTNE SPOLEČNOST ABBVIE

<b>Manufacturer Výrobce</b>	<b>Model # Č. modelu</b>	<b>Basic Description Základní popis</b>	<b>Replacement Value Reprodukční cena</b>
<b>HP</b>	<b>Elite - AB30142</b>	<b>ePRO Device - Tablet</b>	<b>CZK 11 616</b>

**CONFIDENTIAL**