

DODATEK č.1 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Mezi

BAYER s.r.o.

Se sídlem: Praha 5, Stodůlky, Siemensova 2717/4, 155 00, Česká republika
zapsaná v obchodním rejstříku u Městského soudu
v Praze, oddíl C, vložka 391
IČ: 00565474
DIČ: CZ00565474
zastoupenou: Adriana Funderáková Beňová, prokurista

(dále jen jako "Bayer")

a

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Se sídlem: Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové –
Nový Hradec Králové
IČ: 00179906
DIČ: CZ00179906
Zastoupena: prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc.,
Dr. h. c., ředitelem

(dále jen "Poskytovatel")

a

Porodnická a gynekologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Nar.:
Adresa bydliště:

(dále jen „Zkoušející“)

(Poskytovatel a Zkoušející dále společně označovány
jako „Smluvní partneri“)

uzavřený níže uvedeného dne, měsíce a roku podle
ustanovení § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb.,
občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů (dále
jen „Dodatek“):

I. Úvodní ustanovení

1. Dne 12. 10. 2017 byla mezi Smluvními stranami uzavřena Smlouva o provedení klinického hodnocení (dále jen „**Smlouva**“), jejímž předmětem je provedení Studie s názvem „Otevřené, randomizované, multicentrické klinické hodnocení s paralelním uspořádáním ke stanovení bezpečnosti a účinnosti vilaprisanu u pacientek s děložními myomy“, s číslem Bayer 16953, rozdělení povinností souvisejících se Studií mezi společností Bayer, Poskytovatele a Zkoušející.

AMENDMENT Nr. 1 TO THE AGREEMENT FOR THE PERFORMANCE OF A CLINICAL TRIAL

Between

BAYER s.r.o.

With its registered seat at: Prague 5, Stodůlky,
Siemensova 2717/4, 155 00, Czech Republic
registered at the Municipal Court in Prague, Section
C, Insert 391
ID No.: 00565474
VAT No.: CZ00565474
represented by: Adriana Funderáková Beňová, proxy

(hereinafter referred to as "Bayer")

and

Fakultní nemocnice Hradec Králové

With its registered seat at: Sokolská 581, 500 05
Hradec Králové – Nový Hradec Králové
ID: 00179906
VAT ID: CZ00179906
Represented by: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.,
Dr. h. c., director

(hereinafter referred to as "Provider")

and

Clinics of obstetrics and gynecology
University hospital Hradec Králové
Born:
Address of residence:

(hereinafter referred to as "Investigator")

(Provider and Investigator collectively hereinafter
referred to as "Contract Partners")

entered into on the below stated day, month and year
pursuant to § 1746 sect. 2 of the Act No. 89/2012
Coll., Civil Code, as amended (hereinafter referred to
as "Amendment"):

I. Introductory Provisions

1. On October 12, 2017, the Agreement for the performance of a clinical trial was concluded between the Parties (hereinafter referred to as "**the Agreement**"). Subject of the Agreement is the performance of the study entitled "An open-label, parallel-group, randomized, multicenter study to assess the safety and efficacy of vilaprisan in subjects with uterine fibroids versus standard of care", with the Bayer number 16953 and allocation of the Study related obligation either to

<p style="text-align: center;">II. Změna Smlouvy</p> <p>1. Smluvní strany tímto sjednávají změnu Smlouvy tak, že:</p> <p>a) Z odst. 1 čl. II Smlouvy se odstraňují slova: „zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů“.</p> <p>b) Z odst. 3 čl. II Smlouvy se odstraňuje jeho předposlední a poslední věta ve znění:</p> <p><i>„Účast kterékoli osoby ze Zkušebního týmu lékařů na Studii předpokládá předchozí písemný souhlas v prohlášení, které je součástí Přílohy č. 2. Podepsané prohlášení bude předáno společnosti Bayer Smluvními stranami.“</i></p> <p>c) Z odst. 5 čl. II Smlouvy se odstraňuje jeho předposlední a poslední věta ve znění:</p> <p><i>Účast kteréhokoli Člena studijního týmu na Studii předpokládá předchozí písemný souhlas v prohlášení, které je součástí Přílohy č. 2. Podepsané prohlášení bude předáno společnosti Bayer Smluvními stranami.“</i></p> <p>d) Stávající znění odst. 11 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Smluvní partneři se zavazují informovat subjekty hodnocení zařazené do Studie, že se nesmí účastnit žádné jiné studie v průběhu Studie ani během doby přerušení Studie specifikované v Protokolu bez předchozího písemného souhlasu společnosti Bayer.“</i></p> <p>e) První odstavec odst. 19 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Smluvní partneři jsou si vědomi, že společnost Bayer nebo třetí strana jejím jménem důkladně monitoruje provádění Studie a pravidelně navštěvuje Poskytovatele. Smluvní partneři se zavazují přiměřeně podporovat tyto monitorovací aktivity, mimo jiné poskytnutím přístupu monitorovi do prostor a k datům dle potřeby a v souladu s příslušnými právními předpisy a spolupracovat se společností Bayer nebo příslušnou třetí stranou v tomto ohledu. Závazek Smluvních partnerů podle předchozí věty zahrnuje (avšak neomezuje se na) povinnost umožnění ověření správnosti a úplnosti dat zadaných do CRF oproti zdrojové dokumentaci v její originální podobě (tj. nikoliv její kopie, byť ověřené), a to v rozsahu informovaného souhlasu uděleného subjektem</i></p>	<p style="text-align: center;">II. Amendment to Agreement</p> <p>1. The Parties hereby agreed to amend the Agreement as follows:</p> <p>a) From Section 1, Art. II of the Agreement, the following wording is deleted: “Act No. 101/2000 Coll., on personal data protection, as amended”.</p> <p>b) From Section 3, Art. II of the Agreement, its penultimate and last sentences, as stated below, are deleted:</p> <p><i>“The involvement of any such Study Team Physicians in the Study requires his/her prior signature of a declaration as outlined in the template attached as Appendix No. 2. Such signed declarations shall be forwarded by Contract Partners to Bayer.”</i></p> <p>c) From Section 5, Art. II of the Agreement, its penultimate and last sentences, as stated below, are deleted:</p> <p><i>“The involvement of any Study Team Member in the Study requires his/her prior signature of a declaration as outlined in the template attached as Appendix No. 2. Such signed declarations shall be forwarded by Contract Partners to Bayer.”</i></p> <p>d) The current wording of Section 11, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Contract Partners shall inform the trial subjects involved in the Study that they may not participate in any other study during the course of this Study and during any suspension period specified in the Protocol without the prior written approval of Bayer.”</i></p> <p>e) The first paragraph of Section 19, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Contract Partners are aware that Bayer or a third party on behalf of Bayer is monitoring the conduct of the Study closely and is visiting the Provider on a regular basis. Contract Partners agree to appropriately support such monitoring activities, including without limitation by providing such monitor with access to the facilities and data as required and in accordance with the applicable law and regulations, and cooperate with Bayer or the relevant third party in this regard. The commitment of Contract Partners under the previous sentence includes (but is not limited to) the obligation to allow verification of the correctness and completeness of data</i></p>
---	---

<p><i>hodnocení. Na žádost společnosti Bayer je Zkoušející povinen se zúčastnit osobní diskuze.“</i></p> <p>f) Odst. 4 čl. VII Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>Společnost Bayer je oprávněna umístit informace o Studii a o Výsledcích na internet, např. na stránky www.ClinicalTrials.gov (zveřejnění registru) a na stránky pro zveřejnění výsledků, na firemní stránky společnosti Bayer (zveřejnění registru a výsledků) a v kterémkoli registru vyžadovaném právními předpisy.“</i></p> <p>g) Stávající nadpis čl. X Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Ochrana osobních údajů“</i></p> <p>h) Odst. 2 čl. X Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Smluvní partneři a společnost Bayer se zavazují jednat v souladu s příslušnými právními předpisy na úseku ochrany osobních údajů.“</i></p> <p>i) Odst. 3 čl. X Smlouvy se odstraňuje.</p> <p>j) Stávající tabulka v odst. 4 Přílohy č.1 Smlouvy se odstraňuje a vkládá se její nová verze nově obsahující upravený rozpočet Studie rozšířený o návštěvy V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1 a V 6.2:</p> <p>Podskupina 1</p> <table border="1" data-bbox="236 1370 715 1986"> <thead> <tr> <th>Návštěva</th> <th>Platba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>V1 (SCR)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V2 (SCR)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3 (RAN)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.3</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4 (T1)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.3</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5 (T2)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>BMD</td><td>██████</td></tr> </tbody> </table>	Návštěva	Platba	V1 (SCR)	██████	V2 (SCR)	██████	V3 (RAN)	██████	V3.1	██████	V3.2	██████	V3.3	██████	V4 (T1)	██████	V4.1	██████	V4.2	██████	V4.3	██████	V5 (T2)	██████	V5.1	██████	V5.2	██████	BMD	██████	<p><i>entered into CRF against source documentation in its original form (i.e. not its copies, even if verified), to the extent of the informed consent granted by the trial subject. Investigator shall be available for personal discussion, if requested by Bayer.“</i></p> <p>f) Section 4, Art. VII of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Bayer may post information on the Study and on the Results on the Internet, e.g. on www.ClinicalTrials.gov (registry posting) and on sites for results posting, on Bayer’s company website (registry and results posting) and in any other registry required by laws or regulations.“</i></p> <p>g) The current title of Art. X of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Personal Data Protection”</i></p> <p>h) Section 2 of Art. X of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Contract Partners and Bayer agree to adhere to applicable data protection laws and regulations.“</i></p> <p>i) Section 3 of Art. X of the Agreement is deleted.</p> <p>j) The current table in Section 4 of the Appendix 1 of the Agreement is deleted and its new version is inserted. That is newly updated with additional visits V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1 a V 6.2:</p> <p>Subgroup1</p> <table border="1" data-bbox="858 1370 1337 1986"> <thead> <tr> <th>Visit</th> <th>Payment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>V1 (SCR)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V2 (SCR)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3 (RAN)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V3.3</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4 (T1)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V4.3</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5 (T2)</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5.1</td><td>██████</td></tr> <tr><td>V5.2</td><td>██████</td></tr> <tr><td>BMD</td><td>██████</td></tr> </tbody> </table>	Visit	Payment	V1 (SCR)	██████	V2 (SCR)	██████	V3 (RAN)	██████	V3.1	██████	V3.2	██████	V3.3	██████	V4 (T1)	██████	V4.1	██████	V4.2	██████	V4.3	██████	V5 (T2)	██████	V5.1	██████	V5.2	██████	BMD	██████
Návštěva	Platba																																																												
V1 (SCR)	██████																																																												
V2 (SCR)	██████																																																												
V3 (RAN)	██████																																																												
V3.1	██████																																																												
V3.2	██████																																																												
V3.3	██████																																																												
V4 (T1)	██████																																																												
V4.1	██████																																																												
V4.2	██████																																																												
V4.3	██████																																																												
V5 (T2)	██████																																																												
V5.1	██████																																																												
V5.2	██████																																																												
BMD	██████																																																												
Visit	Payment																																																												
V1 (SCR)	██████																																																												
V2 (SCR)	██████																																																												
V3 (RAN)	██████																																																												
V3.1	██████																																																												
V3.2	██████																																																												
V3.3	██████																																																												
V4 (T1)	██████																																																												
V4.1	██████																																																												
V4.2	██████																																																												
V4.3	██████																																																												
V5 (T2)	██████																																																												
V5.1	██████																																																												
V5.2	██████																																																												
BMD	██████																																																												

V5.3		
V6 (T3)		
V6.1		
V6.2		
V7 (EOT)		
V8 (FUP 1)		
V9 (FUP 2)		
Celkem		
Podskupina 2		
Návštěva	Platba	
V1 (SCR)		
V2 (SCR)		
V3 (RAN)		
V3.1		
V3.2		
V3.3		
V4 (T1)		
V4.1		
V4.2		
V4.3		
V5 (T2)		
V5.1		
V5.2		
BMD		
V5.3		
V6 (T3)		
V6.1		
V6.2		
V7 (EOT)		
V8 (FUP 1)		
V9 (FUP 2)		
V10		
V11		
V12		
Celkem		
k) Nově se vkládá odst. 5 Přílohy č.1 Smlouvy:		
<i>„Pokud bude v rámci Studie a v souladu s Protokolem nezbytně nutné provést následující vyšetření a pokud tato vyšetření nejsou hrazena ze zdravotního pojištění příslušného subjektu hodnocení, zaplatí společnost Bayer Poskytovateli následující odměnu za provádění těchto vyšetření na základě příslušné faktury,</i>		
V5.3		
V6 (T3)		
V6.1		
V6.2		
V7 (EOT)		
V8 (FUP 1)		
V9 (FUP 2)		
Total		
Subgroup 2		
Visit	Payment	
V1 (SCR)		
V2 (SCR)		
V3 (RAN)		
V3.1		
V3.2		
V3.3		
V4 (T1)		
V4.1		
V4.2		
V4.3		
V5 (T2)		
V5.1		
V5.2		
BMD		
V5.3		
V6 (T3)		
V6.1		
V6.2		
V7 (EOT)		
V8 (FUP 1)		
V9 (FUP 2)		
V10		
V11		
V12		
Total		
k) Section 5 of the Appendix 1 of the Agreement is newly added:		
<i>“If the following procedures become necessary within the Study according to the Protocol, and only as far as they are not covered by the public health insurance of the trial subject, the following payments for such procedures performance will be made by Bayer to the</i>		

obdržené od Poskytovatele:“	Provider upon receipt of a corresponding and formally correct invoice from the Provider:”												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="236 271 475 309">Návštěva</th> <th data-bbox="481 271 715 309">Platba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="236 315 475 371">Neplánovaný ultrazvuk</td> <td data-bbox="481 315 715 371">██████████</td> </tr> <tr> <td data-bbox="236 378 475 434">Neplánovaný těhotenský test</td> <td data-bbox="481 378 715 434">██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Návštěva	Platba	Neplánovaný ultrazvuk	██████████	Neplánovaný těhotenský test	██████████	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="865 271 1098 309">Visit</th> <th data-bbox="1104 271 1337 309">Payment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="865 315 1098 371">Unscheduled ultrasound</td> <td data-bbox="1104 315 1337 371">██████████</td> </tr> <tr> <td data-bbox="865 378 1098 434">Unscheduled pregnancy test</td> <td data-bbox="1104 378 1337 434">██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Visit	Payment	Unscheduled ultrasound	██████████	Unscheduled pregnancy test	██████████
Návštěva	Platba												
Neplánovaný ultrazvuk	██████████												
Neplánovaný těhotenský test	██████████												
Visit	Payment												
Unscheduled ultrasound	██████████												
Unscheduled pregnancy test	██████████												
<p>l) Stávající znění bodu (i) <u>Úhrada náhrad pacientů</u> odst. 7 Přílohy č.1 Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění, na jehož základě se náhrada cestovních nákladů subjektu hodnocení vztahuje i na nově přidané návštěvy V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1, V 6.2 a BMD:</p> <p>„Společnost Bayer uhradí prostřednictvím Poskytovatele cestovní náklady a kompenzaci za čas strávený na centru vynaložený subjekty hodnocení v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení subjektům hodnocení paušální částkou ██████████ za jednu návštěvu včetně nově přidaných návštěv V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1, V 6.2 a BMD ve formě stravenek. Poskytovatel může úhradou cestovních náhrad ve formě stravenek subjektům klinického hodnocení pověřit Zkoušejícího, který může dále pověřit členy Zkoušebního týmu lékařů a/nebo členy studijního týmu. Zkoušející a/nebo členové Zkoušebního týmu lékaři členové studijního týmu mají povinnost tyto náhrady vyplatit příslušným subjektům hodnocení. Poskytovatel je povinné vrátit zbylé stravenky na konci Studie zpět společnosti Bayer.“</p> <p>m) Příloha č. 2 Smlouvy se odstraňuje.</p> <p style="text-align: center;">III. Závěrečná ustanovení</p> <p>1. Ostatní ustanovení Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem nezměněna. Tento Dodatek nabývá platnosti dnem jeho podpisu poslední ze Smluvních stran a účinnosti uveřejněním v registru smluv.</p> <p>2. Tento Dodatek bude uveřejněn v registru smluv v souladu se zněním Smlouvy.</p> <p>3. Maximální hodnota plnění 416 686,- Kč.</p> <p>4. Tento Dodatek se vyhotovuje ve čtyřech vyhotoveních, kdy Bayer obdrží dvě vyhotovení a Centrum a Zkoušející po jednom vyhotovení. Tento dodatek je vyhotoven v českém a anglickém jazykovém znění, přičemž přednost má české jazykové znění.</p> <p>5. Smluvní strany prohlašují, že tento Dodatek uzavřely na základě svobodné a vážné vůle, jeho obsah pročetly a porozuměly mu, a na</p>	<p>l) The current wording of point (i) <u>Reimbursement of patients costs</u> of Section 7 of the Appendix 1 to the Agreement is deleted and its new wording is inserted, on the basis of which the reimbursement of travel costs of trial subjects also applied to visits V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1, V 6.2 and BMD:</p> <p>“Bayer shall reimburse expenses on travelling and compensation for time spent at the Provider incurring in relation to participation of trial subjects in the clinical trial to trial subjects by Center in lump sum ██████████ per visit including newly added visit V3.1, V 3.2, V3.3, V 4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V 5.2, V 5.3, V6.1, V 6.2 and BMD in the form of meal vouchers. Provider may delegate Investigator, who can further delegate Study team physicians and/or Study Team Members, to forward meal vouchers to trial subjects. Investigator and/or study team members are responsible to pass meal vouchers to trail subjects. Provider shall return all remaining meal vouchers back to Bayer at the end of the Study.”</p> <p>m) Appendix No. 2 of the Agreement is deleted</p> <p style="text-align: center;">III. Final Provisions</p> <p>1. This Amendment is without prejudice to the other provisions of the Agreement. The Amendment shall be valid on the date of signing by the last Party and become effective by its publication in the registry of contracts.</p> <p>2. This Amendment shall be published in the register of contracts in accordance with the Agreement.</p> <p>3. The maximum value of performance is CZK 416 686,-.</p> <p>4. This Amendment is executed in four original copies. Bayer shall receive two original copies and Center and Investigator receive one original copy each. This Amendment is executed in Czech and English language versions; the Czech language version prevails.</p> <p>5. The Parties declare that this Amendment was concluded based on their own free and serious will. The Parties read the Amendment and they understood the Amendment, in witness whereof</p>												

důkaz toho připojují své vlastnoruční podpisy	the undersigned have signed this Amendment.
<p>BAYER s.r.o.</p> <p>Místo/datum - Place/date: 18. 12. 2018</p> <p>_____ Adriana Funderáková Beňová Prokurista / Proxy</p> <p>FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ</p> <p>Place/date - Místo/datum: 2. 1. 2019</p> <p>_____ prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h.c. Ředitel / Director</p> <p>Zkoušející / Investigator</p> <p>Place/date - Místo/datum: 20. 12. 2018</p> <p>_____ [REDACTED] Zkoušející / Investigator</p>	