

AMENDMENT TO CLINICAL STUDY SERVICE AGREEMENT	DODATEK KE SMLOUVĚ O SLUŽBÁCH V RÁMCI KLINICKÉ STUDIE
<p>This AMENDMENT #1 TO CLINICAL STUDY SERVICE AGREEMENT (“Amendment #1”) effective from the date of publication in the contract registry (“Effective Date”) is made by and between:</p>	<p>Tento DODATEK č.1 KE SMLOUVĚ O SLUŽBÁCH V RÁMCI KLINICKÉ STUDIE (dále jen „dodatek č. 1“) účinný ode dne zveřejnění v registru smluv (dále jen „datum účinnosti“) mezi sebou uzavřely následující strany:</p>
<p>Syneos Health IVH UK Ltd, whose registered office is at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom together with its clinical Affiliates, VAT number: GB 385756207 (“CRO”); and</p>	<p>Syneos Health IVH UK Ltd, se sídlem na adrese Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Spojené království, spolu s jejími přidruženými společnostmi, DIČ: GB 385756207 (dále jen „CRO“) a</p>
<p>Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, Czech Republic, Identification No.: 00098892, VAT No.: CZ00098892. Represented by [REDACTED], director (“Institution”), (CRO and Institution hereinafter collectively referred to as: “the Parties”).</p>	<p>Fakultní nemocnice Olomouc, na adrese I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, Czech Republic, IČ: 00098892, DIČ: CZ00098892. Zastoupená [REDACTED], ředitelem (dále jen „zdravotnické zařízení“), (CRO a zdravotnické zařízení jsou dále společně označovány jako „smluvní strany“).</p>
<p>WHEREAS, CRO has requested Institution to conduct a clinical research study involving the study drug Tsetaxel according to Protocol [REDACTED] (the “Protocol”); and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE CRO požádala zdravotnické zařízení, aby provádělo klinické hodnocení zahrnující hodnocený přípravek tsetaxel podle protokolu [REDACTED] (dále jen „protokol“), a</p>
<p>WHEREAS, the Parties entered into Clinical Study Service Agreement, effective 22 June 2018 (the “Agreement”); and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE smluvní strany uzavřely Smlouvu o službách v rámci klinické studie, která je účinná od 22. června 2018 (dále jen „smlouva“), a</p>
<p>WHEREAS, the Parties wish to amend the Agreement in line with the changes to the Protocol effective as introduced by the competent authority</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE si smluvní strany přejí upravit tuto smlouvu v souladu se změnami protokolu, jež jsou účinné od data, kdy byly zavedeny</p>

approvals / safety letter as applicable. This amendment is to ensure the Study Budget reflects the applicable procedures respectively in time.	na základě platného schválení příslušným úřadem / bezpečnostního oznámení, dle situace. Účelem tohoto dodatku je uvést rozpočet studie do souladu s platnými postupy v jejich časové návaznosti.
NOW THEREFORE, the Parties agree to the following amendments to the Agreement.	PROTO SE NYNÍ smluvní strany dohodly na následujících úpravách smlouvy.
1. The Parties hereby agree that the budget tables of Appendix A are replaced by the consolidated budget appendices attached to this Amendment (Appendices) with the respective applicable dates.	1. Smluvní strany se dohodly, že rozpočtové tabulky v příloze A budou nahrazeny upravenými rozpočtovými přílohami s příslušnými daty platnosti, jež jsou připojeny k tomuto dodatku (dále jen „přílohy“).
2. Appendices:	2. Přílohy:
a. Appendix A-1: Safety Measures & Protocol Amendment 4 budget applicable from the 01 August 2018.	a. Příloha A-1: Bezpečnostní opatření a dodatek protokolu č. 4 – rozpočet platný od 1. srpna 2018.
b. Appendix A-2: Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study budget , applicable from 15 October 2018.	b. Příloha A-2: Dodatek protokolu č. 3 – rozpočet farmakokinetické podstudie platný od 15. října 2018.
3. The Parties hereby agree that the Appendix B (Financial Appendix) is replaced by new financial appendices attached to this Amendment (Financial Appendices) with the respective applicable dates.	3. Smluvní strany se dohodly, že příloha B (Finanční příloha) bude nahrazena novými finančními přílohami s příslušnými daty platnosti, jež jsou připojeny k tomuto dodatku (dále jen „finanční přílohy“).
4. Financial Appendices:	4. Finanční přílohy:
a. Financial Appendix B-1: Safety Measures & Protocol Amendment 4 Financial Appendix applicable from the effective date of the Appendix A-1.	a. Finanční příloha B-1: Bezpečnostní opatření a dodatek protokolu č. 4 – Finanční příloha platná od data platnosti Přílohy A-1.

<p>b. Financial Appendix B-2: Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study Financial Appendix, applicable from the effective date of the Appendix A-2.</p>	<p>b. Finanční příloha B-2: Dodatek protokolu č. 3 – Finanční příloha pro farmakokinetickou podstudii platná od data platnosti Přílohy A-2.</p>
<p>5. In addition, the Agreement will include the following:</p>	<p>5. Do smlouvy bude dále vložen následující článek:</p>
<p>SUPPORTIVE TREATMENT CARE:</p>	<p>PODPŮRNÁ LÉČEBNÁ PÉČE:</p>
<p>Sponsor will supply supportive treatment drug products that are required to conduct the Study in accordance with the Protocol. In the event such supportive treatment drug products are not supplied by the Sponsor, the Sponsor or its representatives will reimburse the Institution for the costs of the supportive treatment drug products if such drug products are required to conduct the Study in accordance with the Protocol.</p>	<p>Zadavatel dodá léčivé přípravky pro podpůrnou léčbu, jež jsou vyžadovány pro provedení studie v souladu s protokolem. V případě, že zadavatel tyto léčivé přípravky pro podpůrnou léčbu nedodá, zadavatel nebo jeho zástupci uhradí zdravotnickému zařízení náklady na léčivé přípravky pro podpůrnou léčbu, pokud jsou tyto léčivé přípravky vyžadovány pro provedení studie v souladu s protokolem.</p>
<p>6. Except as provided for in this Amendment, all other provisions of the Agreement will remain unchanged and in full force and effect.</p>	<p>6. Vyjma ujednání stanovených v tomto dodatku zůstanou veškerá ostatní ustanovení smlouvy nezměněna a budou nadále platná a účinná v plném rozsahu.</p>
<p>The remainder of the page has been intentionally left blank.</p>	<p>Zbývající část této strany je záměrně ponechána prázdná.</p>

The Parties have signed this Amendment, effective as of the Effective Date.

Smluvní strany podepsaly tento dodatek, který vstoupí v platnost k datu účinnosti.

Syneos Health IVH UK Ltd.

Fakultní nemocnice Olomouc

SIGNATURE / PODPIS:

SIGNATURE / PODPIS:

NAME / JMÉNO:

NAME / JMÉNO:

TITLE / FUNKCE:

TITLE / FUNKCE:

Director / Ředitel

DATE / DATUM:

DATE / DATUM:

**READ AND ACKNOWLEDGED/
PŘEČETL A VZAL NA VĚDOMÍ**

SIGNATURE/ PODPIS:

NAME/ JMÉNO:

DATE/ DATUM:

LIST OF ATTACHMENTS:	SEZNAM PŘÍLOH:
a. Appendix A-1: Safety Measures budget / Protocol Amendment 4 budget	a. Příloha A-1: Bezpečnostní opatření – rozpočet / dodatek protokolu č. 4 – rozpočet
b. Appendix A-2: Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study budget	b. Příloha A-2: Dodatek protokolu č. 3 – rozpočet farmakokinetické podstudie
c. Financial Appendix B-1: Safety Measures / Protocol Amendment 4 Financial Appendix	c. Finanční příloha B-1: Bezpečnostní opatření / dodatek protokolu č. 4 – Finanční příloha
d. Financial Appendix B-2: Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study Financial Appendix	d. Finanční příloha B-2: Dodatek protokolu č. 3 – Finanční příloha pro farmakokinetickou podstudii

Appendix A-1 / Příloha A-1

**Safety Measures budget / Protocol Amendment 4 budget /
Bezpečnostní opatření – rozpočet / dodatek protokolu č. 4 – rozpočet**

Schedule 1 Budget:		Rozpis plateb 1 k rozpočtu:	
Visit	Payment in CZK	Návštěva	Platba v Kč
Screening	██████████	Screening	██████████
Cycle 1 / Day 1	██████████	Cyklus 1 / Den 1	██████████
Cycle 1 / Day 8	██████████	Cyklus 1 / Den 8	██████████
Cycle 1 / Day 15	██████████	Cyklus 1 / Den 15	██████████
Cycle 2 / Day 1	██████████	Cyklus 2 / Den 1	██████████
Cycle 2 / Day 15	██████████	Cyklus 2 / Den 15	██████████
Cycle 3 / Day 1	██████████	Cyklus 3 / Den 1	██████████
Cycle 3 / Day 15	██████████	Cyklus 3 / Den 15	██████████
Cycle 4 / Day 1	██████████	Cyklus 4 / Den 1	██████████
Cycle 4 / Day 15	██████████	Cyklus 4 / Den 15	██████████
Cycle 5 / Day 1	██████████	Cyklus 5 / Den 1	██████████
Cycle 5 / Day 15	██████████	Cyklus 5 / Den 15	██████████
Cycle 6 / Day 1	██████████	Cyklus 6 / Den 1	██████████
Cycle 6 / Day 15	██████████	Cyklus 6 / Den 15	██████████
Cycle 7 / Day 1	██████████	Cyklus 7 / Den 1	██████████
Cycle 7 / Day 15	██████████	Cyklus 7 / Den 15	██████████
Cycle 8 / Day 1	██████████	Cyklus 8 / Den 1	██████████
Cycle 8 / Day 15	██████████	Cyklus 8 / Den 15	██████████
Cycle 9 / Day 1	██████████	Cyklus 9 / Den 1	██████████
Cycle 9 / Day 15	██████████	Cyklus 9 / Den 15	██████████
Cycle 10 / Day 1	██████████	Cyklus 10 / Den 1	██████████
Cycle 10 / Day 15	██████████	Cyklus 10 / Den 15	██████████
Cycle 11 / Day 1	██████████	Cyklus 11 / Den 1	██████████
Cycle 11 / Day 15	██████████	Cyklus 11 / Den 15	██████████
End of Treatment (EoT)/Withdrawal	██████████	Konec léčby (EoT)/ Odstoupení	██████████
Post Treatment Follow-Up	██████████	Následná kontrola po léčbě	██████████
Total per Patient	██████████	Celkem za pacienta	██████████
Cycle 1 / Day 1 and Cycle 2 / Day 1 also include pharmacy services.		Cyklus 1 / Den 1 a Cyklus 2 / Den 1 zahrnují rovněž lékárenské služby.	

Invoiced Items:		Fakturovatelné položky:	
Procedure	Payment in CZK	Vyšetření	Platba v Kč
Clinical Study Start-Up Fee	██████████	Administrativní poplatek za zpracování klinického hodnocení	██████████
Certificate – Clinical Biochemistry	██████████	Certifikát - Klinická biochemie	██████████
Certificate – Hematology	██████████	Certifikát Hematologie	██████████
Screen Failures	██████████	Neúspěšný screening	██████████
C2-C11 Day 8 visit, as applicable	██████████	Návštěva C2-C11 Den 8, dle situace	██████████
* CT Scan with contrast: chest, abdomen, pelvis combined	██████████	*CT scan s kontrastní látkou: hrudník, břicho, pánev v kombinaci	██████████
CT of the brain in patients with known or suspected CNS metastases	██████████	CT mozku u pacientů se známými nebo podezřelými metastázami CNS	██████████
Radionuclide bone scan (Whole body)	██████████	Radionuklidové vyšetření skeletu (celotělové)	██████████
RECIST 1.1	██████████	RECIST 1.1	██████████
Survival and subsequent therapy follow-up: after study treatment termination every 3 months for up to 60 months from date of randomization or until death, loss to follow-up or study closure. Telephone contact is acceptable	██████████	Sledování přežití a následné terapie: po ukončení hodnocené léčby každé 3 měsíce po dobu až 60 měsíců od data randomizace nebo do úmrtí, ztráty kontaktu pro sledování nebo uzavření studie. Telefonický kontakt je přípustný.	██████████
Serum pregnancy test in women of childbearing potential	██████████	Těhotenský test ze séra u žen ve fertilním věku	██████████
Urine pregnancy test in women of childbearing potential – dosing performed at every Cycle, as well as at the End of Treatment visit and 60 days (± 7 days) after last dose of Study treatment.	██████████	Těhotenský test z moči u žen ve fertilním věku - provede se každý cyklus, dále také při Ukončení Léčby a 60 dní (± 7 dní) po poslední dávce Hodnocené léčby.	██████████
Serum estradiol test (if <60 years old and amenorrheic for at least 12 consecutive months)	██████████	Test na sérový estradiol (je-li ve věku < 60 let a má amenoreu po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích měsíců)	██████████

FSH test (if <60 years old and amenorrheic for at least 12 consecutive months)	██████████	Test na sérový FSH (je-li ve věku < 60 let a má amenoreu po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích měsíců)	██████████
HER2 receptor testing if HER2 status is unknown, Hormone (estrogen and progesterone) receptor testing if hormone receptor status is unknown	██████████	Testování HER2 receptoru, pokud je stav HER2 neznámý, testování hormonálních receptorů (estrogen a progesteron), pokud je status hormonálních receptorů neznámý	██████████
Coagulation test: INR for patients on coumarin derivative anticoagulants	██████████	Koagulační vyšetření: mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio, INR) pro pacienty užívající antikoagulancia kumarinového typu	██████████
MRI with contrast: pelvis	██████████	MR s kontrastní látkou: pánev	██████████
MRI with contrast: abdomen	██████████	MR s kontrastní látkou: břicho	██████████
MRI with contrast: pelvis, abdomen	██████████	MR s kontrastní látkou: pánev, břicho	██████████
MRI of the brain in patients with known or suspected CNS metastases	██████████	MRI mozku u pacientů se známými nebo podezřelými metastázami CNS	██████████
Recalculation of BSA for dosing if a >10 % change in weight from screening	██████████	Přepočítání povrchu lidského těla (body surface area, BSA) pro dávkování, pokud došlo k > 10% změně tělesné hmotnosti od screeningu	██████████
Subsequent Even Numbered Cycles >11: EORTC-QLQ-C30	██████████	Následné cykly se sudými čísly > 11: dotazník EORTC QLQ-C30	██████████
Oral Tablet Administration On Site: Arm A only Tasetaxel, Ondansetron supportive treatment	██████████	Perorálně podávané tablety na pracovišti: rameno A pouze tasetaxel, ondansetron jako podpůrná léčba	██████████
Subsequent Cycles ≥12 Visit	██████████	Následné cykly ≥ 12 návštěv	██████████
Serious adverse events (SAE) Reporting	██████████	Hlášení závažných nežádoucích účinků (serious adverse event, SAE)	██████████

Supportive treatment administration: G-CSF (or pegfilgrastim if administered on Day 8) Injection AND antibiotic prophylaxis (levofloxacin preferred unless contraindicated)	██████████	Podávání podpůrné léčby: G-CSF (nebo pegfilgrastim, pokud se podává v Den 8) Injekce A antibiotická profylaxe (preferovaný je levofloxacin, pokud není kontraindikován)	██████████																								
Unscheduled visit – follow-up examination by a clinical oncologist	██████████	Neplánovaná návštěva - kontrolní vyšetření klinickým onkologem	██████████																								
Unscheduled visit – complete blood count	██████████	Neplánovaná návštěva - kompletní krevní obraz	██████████																								
Unscheduled visit – serum chemistry test	██████████	Neplánovaná návštěva - biochemický rozbor krve	██████████																								
Unscheduled visit – 12-lead ECG	██████████	Neplánovaná návštěva - 12 svodové EKG	██████████																								
Unscheduled visit – study coordinator fee	██████████	Neplánovaná návštěva - poplatek za studijního koordinátora	██████████																								
*CT Scan with contrast, or CT/MRI Scan without contrast if IV contrast is medically contraindicated, of chest, abdomen, pelvis, and any clinically indicated sites of disease; clinical evaluation of superficial disease		* CT sken s kontrastní látkou nebo CT/MR sken bez kontrastní látky, je-li i.v. kontrastní látka ze zdravotního hlediska kontraindikována, hrudníku, břicha, pánve a jakýchkoli klinicky indikovaných míst onemocnění; klinické zhodnocení povrchového onemocnění																									
Pharmacy fees:		Lékařenské poplatky:																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Procedure</th> <th>Payment in CZK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initiation visit (one-time payment)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Audit (per hour)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Monitoring visit (per visit)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Receipt of the shipment and documentation (per shipment)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Confirmation of the shipments – fax/IVRS/IWRS (per shipment)</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Procedure	Payment in CZK	Initiation visit (one-time payment)	██████████	Audit (per hour)	██████████	Monitoring visit (per visit)	██████████	Receipt of the shipment and documentation (per shipment)	██████████	Confirmation of the shipments – fax/IVRS/IWRS (per shipment)	██████████		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vyšetření</th> <th>Platba v Kč</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Iničiační návštěva (jednorázový poplatek)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Audit (za 1 hod)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Návštěva monitora (za 1 návštěvu)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Příjem zásilky a dokumentace (za 1 zásilku)</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Potvrzování zásilek - fax/IVRS/IWRS (za 1 zásilku)</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Vyšetření	Platba v Kč	Iničiační návštěva (jednorázový poplatek)	██████████	Audit (za 1 hod)	██████████	Návštěva monitora (za 1 návštěvu)	██████████	Příjem zásilky a dokumentace (za 1 zásilku)	██████████	Potvrzování zásilek - fax/IVRS/IWRS (za 1 zásilku)	██████████	
Procedure	Payment in CZK																										
Initiation visit (one-time payment)	██████████																										
Audit (per hour)	██████████																										
Monitoring visit (per visit)	██████████																										
Receipt of the shipment and documentation (per shipment)	██████████																										
Confirmation of the shipments – fax/IVRS/IWRS (per shipment)	██████████																										
Vyšetření	Platba v Kč																										
Iničiační návštěva (jednorázový poplatek)	██████████																										
Audit (za 1 hod)	██████████																										
Návštěva monitora (za 1 návštěvu)	██████████																										
Příjem zásilky a dokumentace (za 1 zásilku)	██████████																										
Potvrzování zásilek - fax/IVRS/IWRS (za 1 zásilku)	██████████																										

Storage of medication and temperature monitoring (per month)	[REDACTED]	Uchovávání medikace a monitoring teplot (za měsíc)	[REDACTED]
Any additional dispensation of medication after C2D1 (per dispensation)	[REDACTED]	Případný další výdej medikace po C2D1 (za výdej)	[REDACTED]

**Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study budget /
Dodatek protokolu č. 3 – rozpočet farmakokinetické podstudie**

This is a separate optional sub-study and all patients in this sub-study will undergo the mandatory cycles listed in Appendix A-1. /

Jedná se o samostatnou volitelnou pod-studii, všichni pacienti této pod-studie projdou povinnými cykly uvedenými v Příloze A-1.

Visit	Payment in CZK	Návštěva	Platba v Kč
Cycle 1 / Day 1 - Pre-dose	██████████	Cyklus 1 / Den 1 - před podáním dávky	██████████
Cycle 1 / Day 1 - 0.5 h Post-dose	██████████	Cyklus 1 / Den 1 - 0,5 h po podání dávky	██████████
Cycle 1 / Day 15 (+2 Days)	██████████	Cyklus 1 / Den 15 (+2 Dny)	██████████
Cycle 2 / Day 1 - Pre-dose	██████████	Cyklus 2 / Den 1 - před podáním dávky	██████████
Cycle 2 / Day 15 (+2 Days)	██████████	Cyklus 2 / Den 15 (+2 Dny)	██████████
Cycle 3 / Day 1 Pre-dose	██████████	Cyklus 3 / Den 1 před podáním dávky	██████████
Total per Subject	██████████	Celková částka za subjekt	██████████
Invoiced Items:		Fakturovatelné položky:	
Procedure	Payment in CZK	Vyšetření	Platba v Kč
PK Study Start-up fee (training, coordination of storage space, set-up)	██████████	Administrativní poplatek za farmakokinetickou studii (školení, koordinace skladovacích prostor, nastavení)	██████████
*Patient reimbursement (per visit)	██████████	*Náhrady subjektům (za návštěvu)	██████████
<p>* Patient reimbursement will be paid by the CRO to the account of the Institution on the basis of invoice when supporting documentation for invoicing is sent to Institution by CRO their accuracy will be approved by the Investigator. The Institution will pay compensation to the patients only after payment of the relevant invoice. The financial provision for the payment of patient reimbursement will be provided by the CRO in an advance payment of ██████████, while the above rules are valid for the invoice issue.</p>		<p>*Náhrady subjektům budou vypláceny CRO na účet zdravotnického zařízení na základě fakturace, kdy podklad zašle zdravotnickému zařízení CRO, správnost odsouhlasí zkoušející. Zdravotnické zařízení bude vyplácet náhrady pacientům až po úhradě příslušné faktury. Finanční rezervu pro výplaty náhrad subjektům bude CRO poskytovat zálohovým způsobem ve výši ██████████, přičemž pro vystavení faktury platí výše uvedená pravidla.</p>	

Financial Appendix B-1 / Finanční příloha B-1

**Safety Measures / Protocol Amendment 4 Financial Appendix /
Bezpečnostní opatření / dodatek protokolu č. 4 – Finanční příloha**

**Protocol Amendment 3 - Pharmacokinetics sub-study Financial Appendix /
Dodatek protokolu č. 3 – Finanční příloha pro farmakokinetickou podstudii**