

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 Brno

Se sídlem: Jihlavská 20, 620 00 Brno

IČO: 65269705

DIČ: CZ65269705

(dále jen „Centrum“)

a

doc. MUDr. X

datum narození: x

adresa bydliště zkoušejícího: x

(dále jen „Zkoušející“)

(Centrum a Zkoušející dále společně označováni
jako „Smluvní partneři“)

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 19.12.2017 byla mezi Smluvními stranami uzavřena Smlouva o provedení klinického hodnocení (dále jen „**Smlouva**“), jejímž předmětem je provedení Studie s názvem „Randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, aktivně kontrolované, multicentrické klinické hodnocení uspořádané v paralelních skupinách ke stanovení účinnosti a bezpečnosti vilaprisanu u pacientek s děložními myomy“, s číslem Bayer 15789, (dále jen „**Studie**“), a rozdělení povinností souvisejících se Studií mezi společností Bayer, Centrum 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 Brno

With its registered seat: Jihlavská 20, 620 00 Brno

ID: 65269705

VAT ID: CZ65269705

(hereinafter referred to as "Center")

and

doc. MUDr. X

date of birth: x

address of the Investigator: x

(hereinafter referred to as "Investigator")

(Center 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 December 19, 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 A randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in subjects with uterine fibroids, with the Bayer number 15789, (hereinafter referred to as the "Study"), and allocation of the Study related obligation either to Bayer, Center and the Investigator, as the case may be.

<p style="text-align: center;">II. Změna Smlouvy</p>	<p style="text-align: center;">II. Amendment to Agreement</p>
<p>1. Smluvní strany tímto sjednávají změnu Smlouvy tak, že:</p> <p>a) Stávající znění prvního odstavce Preambule Smlouvy se mění tak, že existující název studijního protokolu se nahrazuje následujícím:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„Randomizované, multicentrické klinické hodnocení uspořádané v paralelních skupinách ke stanovení účinnosti a bezpečnosti vilaprisanu u pacientek s děložními myomy“</i></p> <p>b) Z odst. 3 čl. II Smlouvy se odstraňuje jeho předposlední a poslední věta ve znění:</p> <p style="padding-left: 40px;"><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 společností Bayer Smluvními stranami.“</i></p> <p>c) Z odst. 5 čl. II Smlouvy se odstraňuje jeho předposlední a poslední věta ve znění:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Účast kteréhokoli Člena studijního týmu na Studii předpokládá předchozí písemný souhlas v prohlášení, které je součástí Přílohy č. 2. Podepsané prohlášení bude předáno společností Bayer Smluvními stranami.“</i></p> <p>d) Druhý odstavec odst. 8 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„Předpokládaný začátek náboru subjektů hodnocení je x a předpokládané ukončení x. Předpokládaná rychlost zařazování je x subjekty/3 měsíce.“</i></p> <p>e) Stávající znění odst. 11 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„Smluvní partneři se zavazují informovat subjekty hodnocení zařazené do Studie, že se nesmí účastnit žádné jiné studie v průběhu Studie ani během doby přerušování Studie specifikované v Protokolu bez předchozího písemného souhlasu společnosti Bayer.“</i></p> <p>f) První odstavec odst. 19 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„Smluvní partneři jsou si vědomi, že společnost Bayer nebo třetí strana jejím jménem důkladně monitoruje provádění Studie a pravidelně navštěvuje Centrum. Smluvní</i></p>	<p>1. The Parties hereby agreed to amend the Agreement as follows:</p> <p>a) The current wording of the first paragraph of Preamble of the Agreement is amended so that the existing title of the Protocol is replaced by the following:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>“A randomized, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of vilaprisan in subjects with uterine fibroids”</i></p> <p>b) From Section 3, Art. II of the Agreement, its penultimate and last sentences, as stated below, are deleted:</p> <p style="padding-left: 40px;"><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 Parties 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 style="padding-left: 40px;"><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 Parties to Bayer.”</i></p> <p>d) The second paragraph of Section 8, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>“Recruitment of the trial subjects is expected to begin on x and to be completed until x. Expected recruitment rate is x subjects/3 months.”</i></p> <p>e) The current wording of Section 11, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p style="padding-left: 40px;"><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>f) The first paragraph of Section 19, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p style="padding-left: 40px;"><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 Center on a regular basis. Contract partners</i></p>

<p><i>partneři se zavazují přiměřeně podporovat tyto monitorovací aktivity, mimo jiné poskytnutím přístupu monitorovi do prostor a k datům dle potřeby 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), bez ohledu na to, zda je tato dokumentace vedena v listinné a/nebo elektronické formě, a to v rozsahu informovaného souhlasu uděleného subjektem hodnocení. Na žádost společnosti Bayer je Zkoušející povinen se zúčastnit osobní diskuze.“</i></p> <p>g) 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>h) Stávající nadpis čl. X Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Ochrana osobních údajů“</i></p> <p>i) 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>j) Odst. 3 čl. X Smlouvy se odstraňuje.</p> <p>k) 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> <p>Podskupina 2</p> <p>l) Do odst. 4 Přílohy č.1 Smlouvy se dále nově vkládá následující text a tabulka:</p> <p><i>„Pokud bude v rámci Studie a v souladu s</i></p>	<p><i>agree to appropriately support such monitoring activities, including without limitation by providing such monitor with access to the facilities and data as required, 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 entered into CRF against source documentation in its original form (i.e. not its copies, even if verified), irrespective of whether this documentation is kept in paper and / or electronic form, 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>g) 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>h) 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>i) 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>j) Section 3 of Art. X of the Agreement is deleted.</p> <p>k) 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>Subgroup 1</p> <p>Subgroup 2</p> <p>l) Furthermore, the following text and table is newly added in Section 4 of the Appendix 1 of the Agreement:</p>
---	--

<p><i>Protokolem nezbytně nutné provést následující vyšetření a pokud tato vyšetření nejsou hrazena ze zdravotního pojištění příslušného subjektu hodnocení, zaplatí společnost Bayer Zkoušejícímu následující odměnu za provádění těchto vyšetření na základě příslušné faktury, obdržené od Centra:</i></p> <p>m) Stávající znění bodu (a) <u>Úhrada náhrad pacientů</u> odst. 7 (iii) 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 a V 6.2:</p> <p><i>„Společnost Bayer uhradí cestovní náklady a kompenzaci za čas strávený v Centru vynaložený subjekty hodnocení v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení subjektům hodnocení paušální částkou x Kč za jednu návštěvu kromě V7 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 a V 6.2 a x Kč za V7 ve formě stravenek. Zkoušející může úhradou cestovních náhrad subjektům klinického hodnocení pověřit členy Zkušebního týmu lékařů a/nebo členy studijního týmu. Zkoušející, člen Zkušebního týmu lékařů a/nebo člen studijního týmu je povinen tyto náhrady vyplatit příslušným subjektům hodnocení. Zkoušející je povinen vrátit zbylé stravenky na konci studie zpět společnosti Bayer.“</i></p> <p>n) Příloha č. 2 Smlouvy se odstraňuje.</p> <p>o) Společnost Bayer zaplatí Centru za projednání dodatku smlouvy částku 5 000 Kč.</p> <p style="text-align: center;">III. Závěrečná ustanovení</p> <p>1. Ostatní ustanovení Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem nezměněna. Tento Dodatek nabývá účinnosti dnem jeho podpisu poslední ze Smluvních stran.</p> <p>2. Tento Dodatek se vyhotovuje ve čtyřech vyhotoveních, kdy Bayer obdrží dvě vyhotovení a Zkoušející po jednom vyhotovení.</p> <p>3. Smluvní strany prohlašují, že tento Dodatek uzavřely na základě svobodné a vážné vůle, jeho obsah přečetly a porozuměly mu, a na důkaz toho připojují své vlastnoruční podpisy</p>	<p><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 Investigator upon receipt of a corresponding and formally correct invoice from the Center.”</i></p> <p>m) The current wording of point (a) <u>Reimbursement of patients costs</u> of Section 6 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 a V 6.2:</p> <p><i>“Bayer shall reimburse expenses on travelling and compensation for time spent at Center incurring in relation to participation of trial subjects in the clinical trial to trial subjects by Center in lump sum of x CZK per visit except V7 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 a V 6.2 and x CZK for V7 in the form of meal vouchers. Reimbursement of expenses on travelling and time spent at the clinic incurring in relation to the participation of trial subjects in the clinical trial will be provided by Investigator who may delegate this responsibility to study team physicians and/or study team members. Meal voucher values of 500 CZK per study visit. Investigator and study team members shall return all remaining meal vouchers back to Bayer at the end of the Study.”</i></p> <p>n) Appendix No. 2 of the Agreement is deleted</p> <p>o) Bayer shall pay Center 5 000 CZK for revision of Agreement Amendment.</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 effective on the date of signing by the last Party.</p> <p>2. This Amendment is executed in four original copies. Bayer shall receive two original copies and Investigator receive one original copy.</p> <p>3. 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 the undersigned have signed this Amendment.</p>
<p>BAYER s.r.o.</p>	

Místo/datum - Place/date: Praha _____

Adriana Funderáková Beňová
Prokurista / Proxy

Fakultní nemocnice Brno

Place/date - Místo/datum: _____

MUDr. Roman Kraus, MBA
Ředitel / director

Zkoušející / Investigator

Place/date - Místo/datum: _____

doc. MUDr. X
Zkoušející / investigator