

**AMENDMENT NO. 2 TO THE CONTRACT ON  
CLINICAL TRIAL**

**F. Hoffmann-La Roche Ltd**, having a place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland  
Identification number CH-270.3.000.406-0 of the commercial register of canton Basel-City (Hereinafter referred to as the 'Sponsor')

and

Contractual research organization  
**Quintiles Czech Republic, s.r.o.**  
Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a  
zip code 158 00  
Czech Republic  
Identification number: 247 68 651  
Tax Identification number: CZ247 68 651  
represented by Mgr. Jan Skoumal, procurator and Country Manager  
(Hereinafter referred to as the 'Contractual research organization')

and

**Pardubická krajská nemocnice, a.s.**  
Kyjevská 44, Pardubice, postcode 532 03  
Czech Republic  
Identification number: 275 20 536  
Tax Identification number: CZ27520536  
Represented by **MUDr. Tomáš Čermák**, director and president of the board of the directors and Ing. Josef Pejchl, officer of the board of directors  
Registered in the Companies Registry by Regional Court in Hradec Králové, section B, inlet 2629,  
Bank details: Komerční banka, a.s.  
Account number: 43-6084130247/0100, Reference symbol 045  
IBAN: CZ15 0100 0000 4360 8413 0247  
SWIFT: KOMBCZPP  
(Hereinafter referred to as the 'Medical Facility')

and

**Mgr. Jitka Čermáková**, physician of the Neurology Clinic of Pardubická krajská nemocnice, a.s.

(Hereinafter referred to as the "Principal Investigator")

**DODATEK Č. 2 KE SMLouvĚ O KLINICKĚM  
HODNOCENÍ HUMANĚHO LĚČIVA**

**F. Hoffmann-La Roche Ltd**, se sídlem Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilej, Švýcarsko  
Identifikační číslo CH-270.3.000.406-0, zapsáno v obchodním rejstříku kantonu Basel-City (dále jen „Zadavatel“)

a

Smluvní výzkumná organizace  
**Quintiles Czech Republic, s.r.o.**  
Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a  
PSČ 158 00  
Česká republika  
IČ: 247 68 651  
DIČ: CZ247 68 651  
zastoupená Mgr. Janem Skoumalem, prokuristou a Country Managerem  
(dále jen „Smluvní výzkumná organizace“)

a

**Pardubická krajská nemocnice, a.s.**  
Kyjevská 44, Pardubice 532 03  
Česká republika  
IČ: 275 20 536  
DIČ: CZ27520536  
Zastoupené MUDr. **Tomáš Čermák**, ředitelem a členem představenstva; Ing. Jiřím Benediktem místopředsedou představenstva  
zapsaná v obchodním rejstříku u Krajského soudu Hradec Králové oddíl B, vložka 2629  
bankovní spojení: Komerční banka, a.s.,  
č.ú.43-6084130247/0100, v.s. 045  
IBAN: CZ15 0100 0000 4360 8413 0247  
SWIFT: KOMBCZPP

(dále jen „Zdravotnické zařízení“)

a

**Mgr. Jitka Čermáková**, lékařka neurologické kliniky Pardubické krajské nemocnice, a.s.  
Adr: **Radlická 714/113a** á

(dále jen „Hlavní zkoušející“)

**Preamble**

**Preambule:**

WHEREAS:

S OHLEDEM NA TO, ŽE

- A. The Parties have concluded on 30 November 2012 the Contract on clinical trial (hereinafter the „Agreement“), protocol No.: WA21093B.
- B. The parties jointly agreed to change the terms of the Agreement to add the budget table for an extended phase of the study - Open Lable Phase.
- C. The Parties wish to change the terms and conditions of the Agreement as set out below.

- A. Strany uzavřely dne 30. 11. 2012 Smlouvu o klinickém hodnocení humánního léčiva (dále jen „Smlouva“), číslo protokolu WA21093B.
- B. Strany se společně dohodly na změně podmínek Smlouvy za účelem přidání rozpočtové tabulky pro prodlouženou fázi studie – Open Lable Phase.
- C. Strany mají zájem změnit náležitosti a podmínky Smlouvy tak, jak je stanoveno níže.

NOW THEREFORE THE PARTIES HAVE AGREED UPON AND CONCLUDED THIS

SE STRANY DOHODLY A UZAVŘELY NÁSLEDUJÍCÍ

**Amendment No. 2 to the Agreement**

**Dodatek č. 2 ke Smlouvě**

**Article I.**

**Článek I.**

The Contract parties hereby agreed the original wording of Article XIII., paragraph 2. of the Agreement (The payment Schedule) shall be replaced by the following wording:

Smluvní strany se dohodly, že původní znění článku XIII., odstavec 2. Smlouvy (Platební schéma) se nahrazuje následujícím zněním:

2. The payment schedule:

2. Platební schéma:

**Budget for main clinical trial:**

**Rozpočet pro hlavní klinické hodnocení:**

Visit	Payment (€ ZK)
Visit 1 (Screening)	15 876
Visit 2 (Baseline)	31 921
Visit 3	15 214
Visit 4	12 665
Visit 5	27 396
Visit 6	13 167
Visit 7	31 089
Visit 8	13 196
Visit 9	25 078
Visit 10	13 168
Visit 11	21 421
Total	326 197

Návštěva	Zastita (€)
Návštěva 1 - Screening	15 876
Návštěva 2 - Baseline	31 921
Návštěva 3	15 214
Návštěva 4	12 665
Návštěva 5	27 396
Návštěva 6	13 167
Návštěva 7	31 089
Návštěva 8	13 196
Návštěva 9	25 078
Návštěva 10	13 168
Návštěva 11	21 421
<b>Celkem</b>	<b>326 197</b>

Safety follow up W12-16	11 721
Safety Follow up W24-48	11 721
End of Study	11 721

Bezpečnostní návštěva 12-16 týdnů	11 721
Bezpečnostní návštěva 24-48 týdnů	11 721
Závěrečná návštěva (End of Study)	11 721

First Onco visit	11 279
Post-onco follow-up	13 273
End of Treatment	9 360
Late Withdrawal	21 314

**Budget for OC1 subjects in main clinical trial**

Visit	Amount (CZK)
Baseline Visit and OC1	11 279
Week 24 visit (OC1)	13 273
Week 48 visit (OC1)	9 360
Week 72 visit (OC1)	21 314
Week 96 visit (OC1)	13 273
End of Treatment	9 360
Safety follow-up Visit (1 OC1)	8 261
Closest Visit (incl. CR)	15 399
Total	82 914

**Budget for the Drop-out visit (End of clinical trial)**

Visit	Amount (CZK)
Screening visit	6000,00
Visit 11	17 261,00
Visit 15	23 050,00
Visit 19	19 510,00
Visit 23	22 631,00
Visit 27	17 261,00

Visit 11	17 261,00
Visit 15	23 050,00
Visit 19	19 510,00
Visit 23	22 631,00
Visit 27	17 261,00
Total	100 713,00

Bezpečnostní následky léčby	11 279
Návštěva k léčbě následků po léčbě	13 273
Monitorování onemocnění (konečné údaje)	9 360
Návštěva k léčbě onemocnění	21 314
Návštěva k léčbě onemocnění (konečné údaje)	13 273
Průběh léčby (konečné údaje)	9 360
Průběh léčby (konečné údaje)	21 314

**Budget for OC1 subjects in sub-clinical trial**

Category	Amount (CZK)
Vstupní vyšetření OC1	12 071
Týden 24 (oc1 OC1)	13 261
Týden 48 (oc1 OC1)	9 261
Týden 72 (oc1 OC1)	21 261
Týden 96 (oc1 OC1)	13 261
End of Treatment	9 261
Safety follow-up (oc1 OC1)	8 261
Závěrečné údaje OC1	15 261
Cell cost	42 261

**Budget for the Drop-out visit (End of clinical trial)**

Návštěva	Částka ( Kč)
Návštěva screening	6000,00
Návštěva 11	17261,00
Návštěva 15	23050,00
Návštěva 19	19510,00
Návštěva 23	22631,00
Návštěva 27	17261,00

Visit 11	17 261,00
Visit 15	23 050,00
Visit 19	19 510,00
Visit 23	22 631,00
Visit 27	17 261,00
Total	100 713,00

Delayed visits	10,000
Unscheduled visits	10,000
Early withdrawal	10,000

Information on signing Samples for storage in the repository of clinical samples of Radiochemistry	300
Repeat of blood sample (RCR) and biomarker sample	100
Repeated sampling of urine for JVA Test of Gx	100
Handling and storage samples to the lab	200

Náklady na realizaci návštěv	212,500
Náklady na realizaci návštěv v období před zahájením léčby	1,338,000
Náklady na realizaci návštěv v období léčby	1,770,000

Poplatek za vyřízení žádosti o poskytnutí údajů o místě a době návštěvy pacienta	100
Opakované návštěvy (RCR) u biomarkerů	100
Opakované návštěvy u moči pro JVA Test of Gx	100
Manipulace s biologickými vzorky na laboratorce	200

**Budget for OCT substudy in the Open Label Phase of Clinical Trial:**

For the duration of Opel Lable (OLE) phase of the clinical trial the OCT visits will be repeated every 24 weeks. Payments for these visits are exactly in the same amount as stated in the budget table for OCT substudy in the main clinical trial above (= cost of Week 24 or Week 48). Recurrence of these visits/payments will be applied until the end of the OLE phase of the study, when a Completion visit will be done.

**PATIENT REIMBURSEMENT:**

Contractual research organization shall provide to Study subjects monetary coupons / luncheon vouchers regarding settlement of reasonable costs related to visit of Medical Facility by Study subject pursuant to Protocol (i.e. transport costs and/or reasonable expenses for boarding), in a flat sum in amount of 1000 CZK per 1 visit of 1 Study ale ct. Monetary coupons / luncheon vouchers shall be handed to individual Study subjects by Principal Investigator in compliance with instructions provided by Contractual research organization.

**SCREENING FAILURE PAYMENTS:**

Reimbursement for screen failures will be at the amount indicated on the screening visit of the attached

**Rozpočet pro OCT podstudii v otevřeném pokračování klinického hodnocení:**

Po dobu trvání otevřeného pokračování klinického hodnocení (OLE) se budou OCT návštěvy opakovat každých 24 týdnů. Platby za tyto návštěvy jsou přesně ve stejné výši, jak je uvedeno v tabulce rozpočtu pro OCT podstudii v hlavním klinickém hodnocení výše (= náklady Týdne 24 nebo Týdne 48). Opakování těchto návštěv/plateb bude aplikováno až do konce OLE fáze studie, kdy bude provedena ukončovací návštěva.

**PACIENTSKÉ NÁHRADY:**

Smluvní výzkumná organizace poskytne subjektům klinického hodnocení peněžní poukázky/stravenky k úhradě přiměřených nákladů spojených s návštěvou zdravotnického zařízení dle protokolu (např. doprava a/nebo nezbytné náklady dle protokolu (např. doprava a/nebo nezbytné náklady stravování), v paušální výši 1000 CZK za 1 návštěvu subjektu klinického hodnocení. Předání těchto peněžních poukázek/stravenek jednotlivým subjektům klinického hodnocení bude zajišťovat hlavní zkoušející dle instrukce poskytnuté Smluvní výzkumnou organizací.

**PLATBY ZA REALIZACI NÁVŠTĚV VYHODNOCENÝCH JAKO "SCREENING FAILURE":**

Úhrady za návštěvy definované jako "screen failures"

budget, not to exceed 1 screen failure paid to 3 subject randomized. To be eligible for reimbursement of screening visit, complete screening CRF pages must be submitted to Contractual research organization and any additional information, which may be requested by Contractual research organization to appropriately document the subject screening procedures.

budou uskutečněny v částkách uvedených pro screeningovou návštěvu dle připojeného platebního rozvrhu, přičemž celkový počet 1 screen failure nepřekročí poměr k počtu 3 randomizovaných subjektů hodnocení. Podmínkou oprávněnosti nároku na úhradu platby za screeningovou návštěvu je, že Smluvní výzkumné organizaci budou předloženy řádně vyplněné screeningové formuláře CRF, jakož i jakékoli dodatečné informace, jež mohou být požadovány ze strany Smluvní výzkumné organizace za účelem řádného prokázání provedení předepsaných screeningových postupů.

## PHARMACY SERVICES

a) The Medical Facility hereby represents and warrants that it will ensure the performance of Pharmacy Services, as below described, in accordance with the Protocol on its own responsibility and liability. Contractual research organization will reimburse Medical Facility a one-time pharmacy set-up fee of ██████- CZK due within 60 days after initiation of the Study in the Medical Facility, which means signing of first Informed consent in the Medical Facility and one-time close-out fee of ██████- CZK. due upon completion of the Study, i.e. when all inquiries regarding the data have been clarified and the database is ready to close. Without limiting the foregoing, payments for the Pharmacy services shall be made in accordance with the provisions set forth in in this Agreement.

## LÉKÁRENSKÉ SLUŽBY

a) Zdravotnické zařízení/Zkoušející se zavazuje, že v souladu s Protokolem zajistí provedení lékárenských služeb, jež jsou níže definovány. Smluvní výzkumná organizace poskytne Zdravotnickému zařízení jednorázovou úvodní částku za lékárenské služby ve výši ██████- Kč, a to do 60 dnů po zahájení klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení, čímž se myslí podpis prvního informovaného souhlasu ve Zdravotnickém zařízení, a jednorázovou uzavírací částku ve výši ██████- Kč, splatnou po dokončení klinického hodnocení, to jest tehdy, kdy budou zodpovězeny všechny dotazy týkající se dat a databázi bude možné uzavřít. Bez jakéhokoli omezení ve vztahu k výše uvedenému budou veškeré platby za Lékárenské služby poskytnuty v souladu s podmínkami stanovenými v této Smlouvě.

These amounts include payments for:

- Study Drug delivery acceptance and confirmation
- Storage of Study Drug, recording, preparing for destruction and/or destruction where appropriate (then according to Sponsor/Contractual research organization instructions),
- Supply of Study Drug to the Site,
- Regular monitoring of study Drug at the Site by selected clinical pharmacist
- All other duties performed by the Pharmacy in accordance with the Study Protocol and supporting documentation throughout the course of the trial.

Tyto částky zahrnují platby za:

- Příjem a potvrzení hodnoceného léčivého přípravku
- Uskladnění, evidenci, přípravu na destrukci nebo destrukci v případě potřeby (pak podle instrukcí Zadavatele/Smluvní výzkumné organizace)
- dodání hodnoceného léčivého přípravku na místo hodnocení,
- pravidelnou kontrolu hodnoceného léčivého přípravku v místě hodnocení vybraným farmaceutem
- další odpovědnosti Lékárny v souladu se studijním Protokolem a instrukcemi Zadavatele po celou dobu průběhu klinického hodnocení.

The paragraph a) is valid for the main clinical trial.

Odstavec a) je platný pro hlavní klinické hodnocení.



- b) The Medical Facility hereby represents and warrants that it will ensure the performance of Pharmacy Services, as below described, in accordance with the Protocol on its own responsibility and liability. Contractual research organization will reimburse Medical Facility a one-time pharmacy set-up fee of ~~10000~~ CZK due within 60 days after initiation of the Study in the Medical Facility, which means signing of first Informed consent in the Medical Facility. That amount will be payable on the basis of invoice issued by Medical Facility.
- b) Zdravotnické zařízení/Zkoušející se zavazuje, že v souladu s Protokolem zajistí provedení lékárenských služeb, jež jsou níže definovány. Smluvní výzkumná organizace poskytne Zdravotnickému zařízení jednorázovou částku za lékárenské služby ve výši ~~10000~~ Kč, a to do 60 dnů po zahájení klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení, čímž se myslí podpis prvního informovaného souhlasu ve Zdravotnickém zařízení. Uvedená částka bude splatná na základě faktury vystavené Zdravotnickým zařízením.

This amount amounts includes payments for:

- Study Drug delivery acceptance and confirmation
- Storage of Study Drug, recording, preparing for destruction and/or destruction where appropriate (then according to Sponsor/Contractual research organization instructions),
- Supply of Study Drug to the Site,
- Regular monitoring of study Drug at the Site by selected clinical pharmacist
- All other duties performed by the Pharmacy in accordance with the Study Protocol and supporting documentation throughout the course of the trial.

Tato částka zahrnuje platby za:

- Příjem a potvrzení hodnoceného léčivého přípravku
- Uskladnění, evidenci, přípravu na destrukci nebo destrukci v případě potřeby (pak podle instrukcí Zadavatele/Smluvní výzkumné organizace)
- dodání hodnoceného léčivého přípravku na místo hodnocení,
- pravidelnou kontrolu hodnoceného léčivého přípravku v místě hodnocení vybraným farmaceutem
- další odpovědnosti Lékárny v souladu se studijním Protokolem a instrukcemi Zadavatele po celou dobu průběhu klinického hodnocení.

The paragraph b) is valid for the open lable phase of clinical trial.

Odstavec b) je platný pro otevřené pokračování klinického hodnocení.

## DAY CARE COSTS

## NÁKLADY NA DENNÍ STACIONÁŘ

Contractual Research Organization will also pay the amount of CZK 1,010 on potential day care associated with administration of study drug and no more than one time on one patient for six months for a maximum period of 4 years. That amount will be payable on the basis of invoice issued by Medical Facility.

Smluvní výzkumná organizace dále uhradí částku 1 010 Kč na případný denní stacionář/ spojený s podáváním hodnoceného léku a to nejvýše jedenkrát na 1 pacienta za 6 měsíců nejdéle po dobu 4 let. Uvedená částka bude splatná na základě faktury vystavené Zdravotnickým zařízením. Tento odstavec je platný pro otevřené pokračování klinického hodnocení.

This paragraph is valid for the open lable phase of clinical trial.

## Article II.

## Článek II.

The Parties hereby agree that all other terms and conditions of the Agreement remain unaffected by this Amendment No. 2.

Strany tímto souhlasí s tím, že všechny ostatní náležitosti a podmínky Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem č. 2 nedotčeny.

### Article III.

1. This Amendment No. 2 shall become valid and effective upon its signing by all Parties.
2. This Amendment No. 2 has been written in four original copies in the Czech and English languages, each Contract party obtaining one of them. In the case of any inconsistency between the English and Czech version Czech version shall prevail.
3. In witness of their consent to the wording hereof, the Parties sign this Amendment No. 2.

### Článek III.

1. Tento Dodatek č. 2 nabývá platnosti a účinnosti dnem jeho podpisu všemi Stranami.
2. Tento Dodatek č. 2 byl vyhotoven ve čtyřech stejnopisech v českém a anglickém jazyce, přičemž každá smluvní strana obdrží po jednom. V případě jakýchkoliv rozporů mezi anglickou a českou verzí má přednost česká verze.
3. Na důkaz souhlasu se zněním Dodatku č. 2 připojují Strany své podpisy.

**Sponsor**

Signed by Quintiles Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney, for and on behalf of F.Hoffman – La Roche, Ltd.

Name:  
Position: **Ing. Eva Falbrová**  
Associate Director, Clinical Operations

Signature:   
Under a Power of Attorney Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Date: 11 -09- 2013

**Medical Facility**

Name: MUDr. Tomáš Gottvald

Signature: 

Position: **Director and president of the board**

Date: 25 -09- 2013

Name: Ing. ~~Josef Pejchl~~ Jiří Benedikt

Signature: 

Position: officer of the board of directors

Date: 25 -09- 2013

**Principal Investigator**

Name: ~~\_\_\_\_\_~~

Signature: 

Position: Principal Investigator

Date: 20.9.2013

**Contractual Research Organization**

Name: **Ing. Eva Falbrová**  
Associate Director, Clinical Operations

Position:

Signature: 

Under a Power of Attorney Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Date: 11 -09- 2013

**Zadavatel**

Podepsáno společností Quintiles Czech Republic s.r.o., na základě plné moci v zastoupení F. Hoffman–La Roche, Ltd.

Jméno: **Ing. Eva Falbrová**  
Funkce: Associate Director, Clinical Operations

Podpis:   
Na základě plné moci Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Datum: 11 -09- 2013

**Zdravotnické zařízení**

Jméno: MUDr. Tomáš Gottvald

Podpis: 

Funkce: **ředitel a člen představenstva**

Datum: 25 -09- 2013

Jméno: Ing. Jiří Benedikt

Podpis: 

Funkce: **místopředseda** představenstva

Datum: 25 -09- 2013

**Hlavní zkoušející**

Jméno: ~~\_\_\_\_\_~~

Podpis: 

Funkce: Hlavní zkoušející

Datum: 20.9.2013

**Smluvní zdravotnická organizace**

Jméno:

Funkce:

Podpis: 

Na základě plné moci Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Datum: 11 -09- 2013  
**QUINTILES**  
Czech Republic, s.r.o.  
Radlická 714, 158 00 Praha 5  
Czech Republic  
IČO: 24768651 DIČ: CZ24768651