

## 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 Olomouc**

Se sídlem: I.P.Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc  
IČO: 00098892  
DIČ: CZ00098892  
Zřízena rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví České  
republiky ze dne 25.11.1990

(dále jen „Centrum“)

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 10.10.2017 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.

### **II. Změna Smlouvy**

1. Smluvní strany tímto sjednávají změnu Smlouvy tak, že:
  - a) Stávající znění prvního odstavce Preambule Smlouvy se mění tak, že existující název studijního protokolu se nahrazuje následujícím:

## 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 Olomouc**

With its registered seat at: I.P.Pavlova 185/6, 779 00  
Olomouc  
ID: 00098892  
VAT ID: CZ00098892  
Established by the decision of the Ministry of Health  
of the Czech Republic dated 25th November 1990

(hereinafter referred to as "Center")

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 10, 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.

### **II. Amendment to Agreement**

1. The Parties hereby agreed to amend the Agreement as follows:
  - 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

|  |  |
|--|--|
| <p><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><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 Zkoušejícím.“</i></p> <p>c) Z odst. 5 čl. II Smlouvy se odstraňuje jeho předposlední a poslední věta ve znění:</p> <p><i>Účast kterékoli Člena studijního týmu na Studii předpokládá předchozí písemný souhlas v prohlášení, které je součástí Přílohy č. 2. Podepsané prohlášení bude předáno společnosti Bayer Zkoušejícím.“</i></p> <p>d) Druhý odstavec odst. 8 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Předpokládaný začátek náboru subjektů hodnocení je 24.10.2018 a předpokládané ukončení 31.5.2019. Předpokládaná rychlost zařazování je 2 subjekty/3 měsíce.“</i></p> <p>e) Stávající znění odst. 11 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Centrum se prostřednictvím Zkoušejícího zavazuje 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. 18 čl. II Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p><i>„Centrum bere na vědomí, že společnost Bayer nebo třetí strana jejím jménem důkladně monitoruje provádění Studie a pravidelně navštěvuje Centrum. Centrum se zavazuje 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 Centra podle předchozí věty zahrnuje (avšak neomezuje se na) povinnost umožnění ověření správnosti a úplnosti dat zadaných do CRF oproti zdrojové dokumentaci v její</i></p> | <p>the following:</p> <p><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><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 Investigator 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 Investigator 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><i>“Recruitment of the trial subjects is expected to begin on 24 October 2018 and to be completed until 31 May 2019. Expected recruitment rate is 2 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><i>“Center shall ensure through the Investigator to inform 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 18, Art. II of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p><i>“Center is 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. Center agrees 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 the Center 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</i></p> |
|--|--|

|  |  |
|--|--|
| <p>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 Centrum povinno umožnit Zkoušejícímu se zúčastnit osobní diskuze.“</p> <p>g) Odst. 4 čl. VII Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p>„Společnost Bayer je oprávněna umístit informace o Studii a o Výsledcích na internet, např. na stránky <a href="http://www.ClinicalTrials.gov">www.ClinicalTrials.gov</a> (zveřejnění registru) a na stránky pro zveřejnění výsledků, na firemní stránky společnosti Bayer (zveřejnění registru a výsledků) a v kterémkoliv registru vyžadovaném právními předpisy.“</p> <p>h) Stávající nadpis čl. X Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p>„Ochrana osobních údajů“</p> <p>i) Odst. 2 čl. X Smlouvy se odstraňuje a vkládá se jeho nové znění:</p> <p>„Zkoušející a společnost Bayer se zavazují jednat v souladu s příslušnými právními předpisy na úseku ochrany osobních údajů.“</p> <p>j) Odst. 3 čl. X Smlouvy se odstraňuje.</p> <p>k) Stávající tabulka v odst. 4 Přílohy č.1 Smlouvy se mění a upravuje o nově vložené studijní 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 pro podskupinu 1 a podskupinu 2 a je součástí dodatku jako Příloha č. 1.</p> <p>l) Do odst. 5 Přílohy č.1 Smlouvy se dále nově vkládá následující a tabulka:</p> <p>m) Stávající znění bodu (c) <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 a V 6.2:</p> <p>„Zkoušející z pověření Centra zajistí subjektům hodnocení úhradu cestovních nákladů poskytnutou společností Bayer a kompenzaci za čas strávený na centru vynaložený subjekty hodnocení v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení paušální částkou [ X ] Kč za jednu návštěvu kromě V7 včetně nově přidaných návštěv</p> | <p>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. Center shall enable Investigator to be available for personal discussion, if requested by Bayer.”</p> <p>g) Section 4, Art. VII of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p>“Bayer may post information on the Study and on the Results on the Internet, e.g. on <a href="http://www.ClinicalTrials.gov">www.ClinicalTrials.gov</a> (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.”</p> <p>h) The current title of Art. X of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p>“Personal Data Protection”</p> <p>i) Section 2 of Art. X of the Agreement is deleted and its new wording is inserted:</p> <p>“Investigator and Bayer agree to adhere to applicable data protection laws and regulations.”</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 newly changed by adding 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 for subgroup 1 a subgroup 2 and is added as Appendix 1.</p> <p>l) Furthermore, the following text and table is newly added in Section 5 of the Appendix 1 of the Agreement:</p> <p>m) The current wording of point (c) <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 a V 6.2:</p> <p>“Investigator authorized by the Center shall reimburse trial subjects with incurred expenses on travelling and compensation for time spent at the Center incurring in relation to participation of trial subjects in the clinical trial 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</p> |
|--|--|

|   |  |
|---|--|
| <p>V3.1, V3.2, V3.3, V4.1, V4.2, V4.3, V5.1, V5.2, V5.3, V6.1 a V6.2 a X Kč za V7 ve formě stravenek. Zkoušející může dále pověřit členy Zkušebního týmu lékařů a/nebo členy studijního týmu. Zkoušející a/nebo členové Zkušebního týmu lékařů a/nebo členové studijního týmu mají povinnost tyto náhrady vyplatit příslušným subjektům hodnocení. Zkoušející je povinen vrátit zbylé stravenky na konci studie zpět společnosti Bayer.“</p> <p>n) Příloha č. 2 Smlouvy se odstraňuje.</p> <p style="text-align: center;"><b>III. Uveřejnění</b></p> <p>V případě, že tento Dodatek, resp. Smlouva podléhá uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv („<b>Zákon o registru</b>“), uplatní se následující ujednání. Smluvní strany se zavazují v elektronické podobě Dodatku, resp. Smlouvy před jejich zasláním do registru znečitelnit a v registru zajistit neuveřejnění následujících ustanovení:</p> <p>Z důvodu ochrany obchodního tajemství společnosti Bayer: <i>počet pacientů k zařazení, datum zahájení a ukončení náboru pacientů a předpokládaná rychlost zařazování pacientů (odstavec 2.7), celá Příloha č. 1 Smlouvy, Příloha č. 2 Smlouvy</i></p> <p>Z důvodu ochrany obchodního tajemství Centra: <i>platební údaje centra (odstavec 4.3),</i> .] Veškeré osobní údaje fyzických osob.</p> <p>Smluvní strany výslovně sjednávají, že znečitelnějí výše uvedených údajů ve Smlouvě a Dodatku provede Bayer. Centrum zveřejní verzi této Smlouvy a Dodatku v registru nejpozději do 15 dnů od podpisu Dodatku poslední ze Smluvních stran; v opačném případě je oprávněna k zaslání Smlouvy a Dodatku do registru společnost Bayer. Bez ohledu na ujednání výše je Centrum a/nebo Hlavní zkoušející oprávněn zaslat Smlouvu a Dodatek do registru vždy pouze po předchozím písemném schválení jejich konečné podoby ze strany společnosti Bayer. Pokud je dle Zákona o registru účinnost tohoto Dodatku vázána na uveřejnění v registru, pak tato účinnost nastává takovým uveřejněním bez ohledu na jakákoliv jiná ustanovení tohoto Dodatku.</p> <p style="text-align: center;"><b>IV. Závěrečná ustanovení</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ostatní ustanovení Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem nezměněna. Tento Dodatek nabývá účinnosti dnem jeho podpisu poslední ze Smluvních stran.</li> <li>Tento Dodatek se vyhotovuje ve třech</li> </ol> | <p>CZK for V7 in the form of meal vouchers. Investigator can further delegate Study team physicians and/or Study Team Members, to forward meal vouchers to trial subjects. Investigator, Study team physicians and/or study team members are responsible to pass meal vouchers to trial subjects. Investigator shall return all remaining meal vouchers back to Bayer at the end of the study.”</p> <p>n) Appendix No. 2 of the Agreement is deleted</p> <p style="text-align: center;"><b>III. Publication</b></p> <p>If this Amendment, respectively Agreement is subject to publication under the Act no. 340/2015 Coll., on Contract Registry („<b>Registry Act</b>“), the following arrangements shall apply. The contracting parties undertake to blank out in the electronic form of the Amendment, respectively the Agreement before sending them to the registry and to ensure the non-publication in the registry, of the following provisions:</p> <p>In order to protect the Bayer trade secret: <i>number of subjects to be enrolled, start date and stop date of the enrolment and expected recruitment rate (article 2.7), the whole Appendix No. 1 to the Agreement, the whole Appendix No. 2 to the Agreement</i></p> <p>In order to protect the Center trade secret: <i>Center payment details (article 4.3),</i> ] All the personal data of natural persons.</p> <p>The Parties explicitly agree that the blanking out of the data above in the Agreement and the Amendment shall be done by Bayer. Center shall publish such version of this Amendment and the original Agreement in the registry within 15 working days following the signature hereof by the last of the Parties; otherwise Bayer is entitled to send the Agreement and the Amendment to the registry. Irrespective of the arrangements above Center and/or the Principal Investigator is entitled to send the Agreement and the Amendment to the registry only after the previous written approval of their final version by Bayer. If the effectiveness hereof is bound to the publication in the registry pursuant to the Registry Act, this Amendment shall become effective upon such publication, irrespective of any other provisions hereof.</p> <p style="text-align: center;"><b>IV. Final Provisions</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>This Amendment is executed in three original copies. Bayer shall receive two original copies</li> </ol> |
|---|--|

|   |   |
|---|---|
| <p>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 pročetly a porozuměly mu, a na důkaz toho připojují své vlastnoruční podpisy</p>  | <p>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>Příloha č.1:</p> <p>Podskupina 1 / subgroup 1<br/>Finanční tabulka odstraněna</p> <p>Podskupina 2/ subgroup 2<br/>Finanční tabulka odstraněna</p> <p style="text-align: center;"><b>BAYER s.r.o.</b></p> <p style="text-align: center;">Místo/datum - Place/date: Praha _____</p> <p style="text-align: center;">_____<br/>Adriana Funderáková Beňová<br/>Prokurista / Proxy</p> <p style="text-align: center;"><b>Fakultní nemocnice Olomouc</b></p> <p style="text-align: center;">Place/date - Místo/datum: _____</p> <p style="text-align: center;">_____<br/>prof. MUDr. Roman Havlik, Ph.D.<br/>Ředitel / Director</p> |   |