

**Amendment No. 4 to Clinical Investigator Agreement - tripartite**

**Dodatek č. 4 ke Smlouvě o zabezpečení a provedení klinického hodnocení - trojstranné**

between

mezi společnostmi

**Bayer AG**  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Germany

**Bayer AG**  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Německo

(hereinafter referred to as "Sponsor")

(dále jen „zadavatel“)

represented by  
**ICON Clinical Research Limited**  
VAT ID: IE8201978R  
with a place of business at South County  
Business Park, Leopardstown, Dublin 18,  
Ireland

již zastupuje  
**ICON Clinical Research Limited**  
DIČ IE8201978R  
Se sídlem South County Business Park,  
Leopardstown, Dublin 18,  
Irsko

represented by [REDACTED]  
[REDACTED]

zastoupená [REDACTED]  
[REDACTED]

(hereinafter referred to as "ICON")

(dále jen „ICON“),

and

a

**Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.**,  
company ID number: 00829838,  
VAT ID number: CZ00829838,  
Address: Nemocniční 4446/15, 466 01  
Jablonec nad Nisou, Czech Republic,  
represented by: [REDACTED]

**Nemocnicí Jablonec nad Nisou, p.o.**,  
IČO: 00829838,  
DIČ: CZ00829838,  
Adresa: Nemocniční 4446/15, 466 01  
Jablonec nad Nisou, Česká republika,  
zastoupenou [REDACTED]

(hereinafter referred to as "Institution")

(dále jen „zdravotnické zařízení“),

and

a

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

(hereinafter referred to as "Investigator")

(dále jen „zkoušející“)

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

(zdravotnické zařízení a zkoušející, společně  
dále jen „smluvní partneři“)

(Sponsor, Institution and Investigator,  
hereinafter referred to as the "Parties" and  
each a "Party")

(zadavatel, zdravotnické zařízení a zkoušející,  
dále jen „smluvní strany“ a jednotlivě  
„smluvní strana“)

## WHEREAS:

(A) The Parties entered into a Clinical Investigator Agreement dated 24 November 2014 (hereinafter referred to as the "Agreement") with regard to the clinical trial "A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer" ("Study"),

(B) Bayer has contracted CRO to provide services to facilitate the conduct of the Study, including without limitation authorizing CRO to sign this amendment of the Agreement (hereinafter referred to as the "Amendment") in the name and on behalf of Bayer,

(C) The Parties wish to supplement the Agreement by a new attachment that includes terms on the budget as described in Section 2 below,

**NOW, THEREFORE**, the Parties enter into the following Amendment agreement:

### 1. DEFINITIONS

All capitalised terms used but not defined herein shall have the respective meanings given to such terms in the Agreement unless otherwise indicated in writing.

### 2. AMENDMENT TO COMPENSATION

2.1 This Amendment documents a modification to the Study budget for Additional Testing, Treatment or Procedures, as allowed for by Appendix 3 to the Agreement. The modification is effective as of 02 May 2018 (the "Effective Date").

2.2 As of the Effective Date, the Parties hereto wish to amend the Agreement based on modifications due to Protocol Amendment 3, which has updated the title of the Protocol

## VZHLEDEM K TOMU, ŽE:

(A) smluvní strany uzavřely Smlouvu o zabezpečení a provedení klinického hodnocení dne 24. listopadu 2014 (dále jen „smlouva“) týkající se klinického hodnocení s názvem „Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku ODM-201 u mužů ohrožených vysokým rizikem nemetastázujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty“ (dále jen „studie“),

(B) společnost Bayer uzavřela smlouvu s CRO o poskytování služeb, které usnadní provádění studie, zejména, nikoliv výlučně pověření CRO k podepsání tohoto dodatku ke smlouvě (dále jen „dodatek“) za společnost Bayer a jejím jménem,

(C) smluvní strany si přejí doplnit smlouvu o novou přílohu, která obsahuje podmínky týkající se rozpočtu, viz článek 2 níže,

**NYNÍ PROTO** smluvní strany uzavírají následující dodatek ke smlouvě:

### 1. DEFINICE

Všechny termíny, označené velkým písmenem, které jsou zde použity, avšak nejsou zde definovány, mají příslušný význam, který jim dává smlouva, pokud není písemně uvedeno jinak.

### 2. DODATEK K ÚHRADĚ

2.1 Tento dodatek dokládá změnu rozpočtu studie týkající se dalších testů, léčby nebo úkonů v souladu s přílohou 3 smlouvy. Změna nabývá účinnosti dne 2. května 2018 (dále jen „datum účinnosti“).

2.2 K datu účinnosti si smluvní strany přejí upravit smlouvu na základě změn vycházejících z dodatku 3 k protokolu, který aktualizoval název protokolu ke smlouvě o

to Clinical Study Agreement for: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of Darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer, dated 26 February 2018.

2.3 The modifications to the schedule of patient visits conduct of the Institution conduct according to Protocol Amendment 3 will be reimbursed as follows:

- a. [REDACTED]
- [REDACTED]

2.4 The additional procedures the Investigator is required to complete in Protocol Amendment 3 will be reimbursed accordingly:

- a. [REDACTED]

2.3 Appendix 3 enclosed to this Amendment, which contains the revised budget including additional funds as per 3<sup>rd</sup> Amended Clinical Study Protocol Version 4.0 dated 26 February 2018 shall replace original Appendix 3 and shall form an integral part of the Agreement.

### 3. MISCELLANEOUS

3.1 Except as amended by this Amendment, all terms and conditions of the Agreement shall remain unchanged.

provedení klinického hodnocení na: Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost darolutamidu (přípravku ODM-201) u mužů ohrožených vysokým rizikem nemetastázujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty, ze dne 26. února 2018.

2.3 Změny harmonogramu provádění návštěv pacientů ve zdravotnickém zařízení podle dodatku 3 k protokolu budou hrazeny následovně:

- a. [REDACTED]
- [REDACTED]

2.4 Další úkony, které je zkoušející povinen provést dle dodatku 3 k protokolu, budou hrazeny odpovídajícím způsobem:

- a. [REDACTED]

2.3 Příloha 3 k tomuto dodatku, která obsahuje revidovaný rozpočet zahrnující dodatečné finanční prostředky v souladu s dodatkem protokolu klinické studie č. 3, verze 4.0 ze dne 26. února 2018, nahrazuje původní Přílohu 3 a tvoří nedílnou součást smlouvy.

### 3. RŮZNÉ

3.1 S výjimkou úprav sjednaných v tomto dodatku zůstávají všechny podmínky smlouvy beze změny.

3.2 The parties acknowledge that the Institution may be obliged and if so, approve, to publish this Amendment pursuant to Act no. 340/2015 Coll., on Agreements Register and Act No. 106/1999 Coll., Free Access to Information Act unless an exclusion under such Applicable Laws is applicable. If required by such Applicable Laws, Institution shall publish this Agreement after signature.

3.3 The Amendment was made out in the Czech and English languages in two (2) counterparts, each having the force of original. Each Party shall receive one (1) counterpart. In case of a dispute, the English version shall have the priority over the Czech language version.

#### **4. ATTACHMENT**

The following Exhibits shall form an integral part of this Amendment:

Appendix 1  
Copy of PoA for ICON

Appendix 2  
Copy of PoA for [REDACTED]

Appendix 3  
FEES/COSTS

3.2 Smluvní strany tímto berou na vědomí, že zdravotnické zařízení může být povinno tento dodatek zveřejnit podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv a zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím, a pokud ano, tak s tím souhlasí, ledaže by tato povinnost byla těmito právními předpisy vyloučena. Zveřejnění v Registru smluv provede zdravotnické zařízení po podpisu Smlouvy, jestliže je to vyžadováno těmito právními předpisy.

3.3 Tento dodatek je sepsán v českém a anglickém jazyce ve dvou (2) vyhotoveních, z nichž každé vyhotovení má povahu originálu. Každá ze smluvních stran obdrží po jednom vyhotovení. V případě sporu má anglické znění dodatku přednost před českým zněním.

#### **4. PŘÍLOHA**

Následující přílohy tvoří nedílnou součást tohoto dodatku:

Příloha 1  
Kopie plné moci pro ICON

Příloha 2  
Kopie plné moci pro paní [REDACTED]

Příloha 3  
ODMĚNA/NÁKLADY

**IN WITNESS WHEREOF**, the Parties have executed this Amendment on the dates indicated below. **NA DŮKAZ ČEHOŽ** smluvní strany podepsaly tento dodatek ve dnech uvedených níže.

**Signed for and on behalf of Bayer AG**  
**/ Podepsáno za společnost a jménem společnosti Bayer AG**

Date /datum: \_\_\_\_\_

Signature / Podpis: \_\_\_\_\_

Name:/Jméno: \_\_\_\_\_

Funkce:/Funkce: \_\_\_\_\_

**Signed for and on behalf of Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.**  
**/ Podepsáno za a jménem Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.**

Date /datum: \_\_\_\_\_

Signature / Podpis: \_\_\_\_\_

Name:/Jméno: \_\_\_\_\_

Funkce:/Funkce: Managing Director / ředitel

**Signed by Investigator / Podepsáno zkoušejícím:**

Date /datum: \_\_\_\_\_

Signature / Podpis: \_\_\_\_\_

Name / Jméno: \_\_\_\_\_

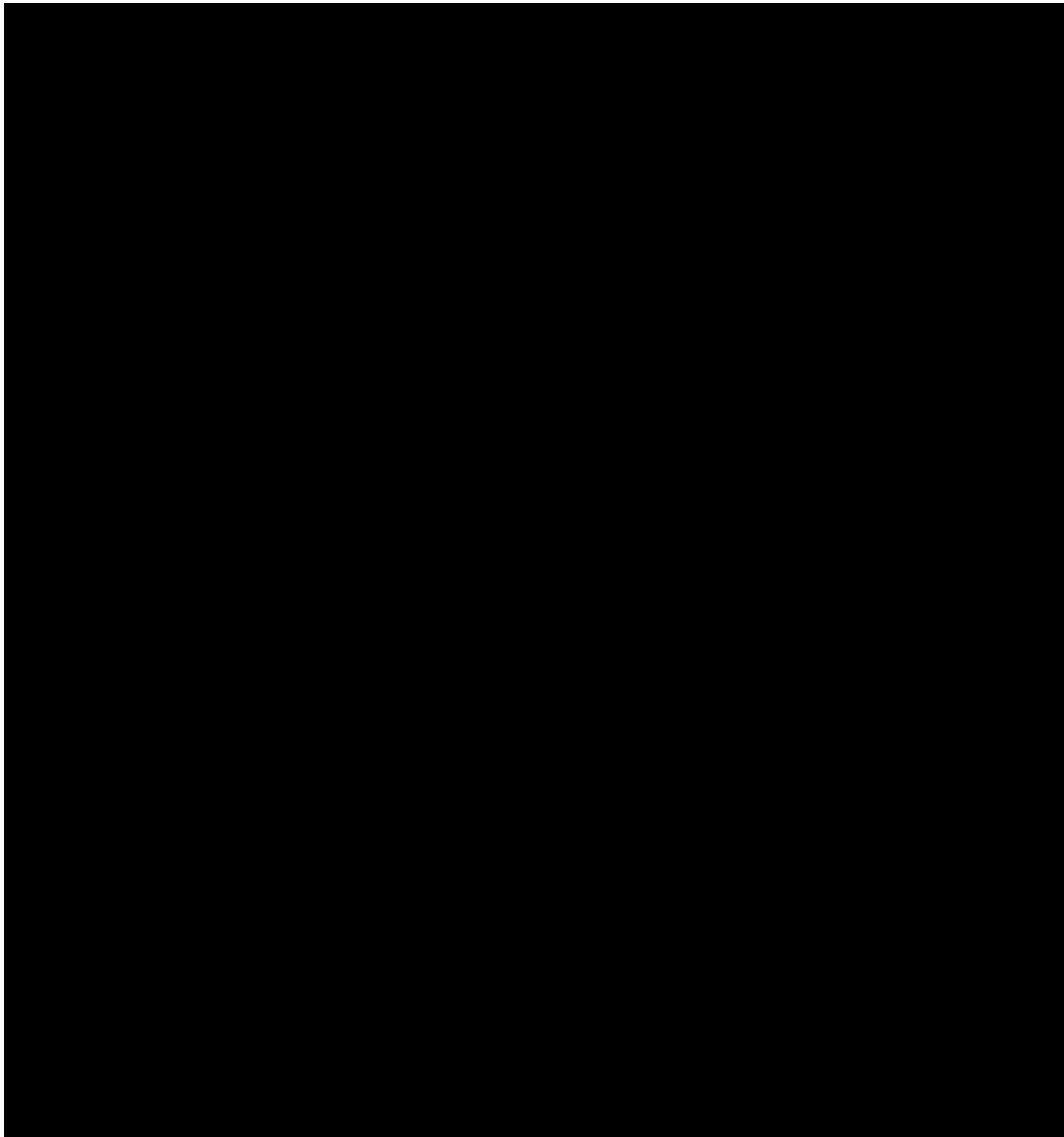
Function / Funkce: Principal investigator / hlavní zkoušející

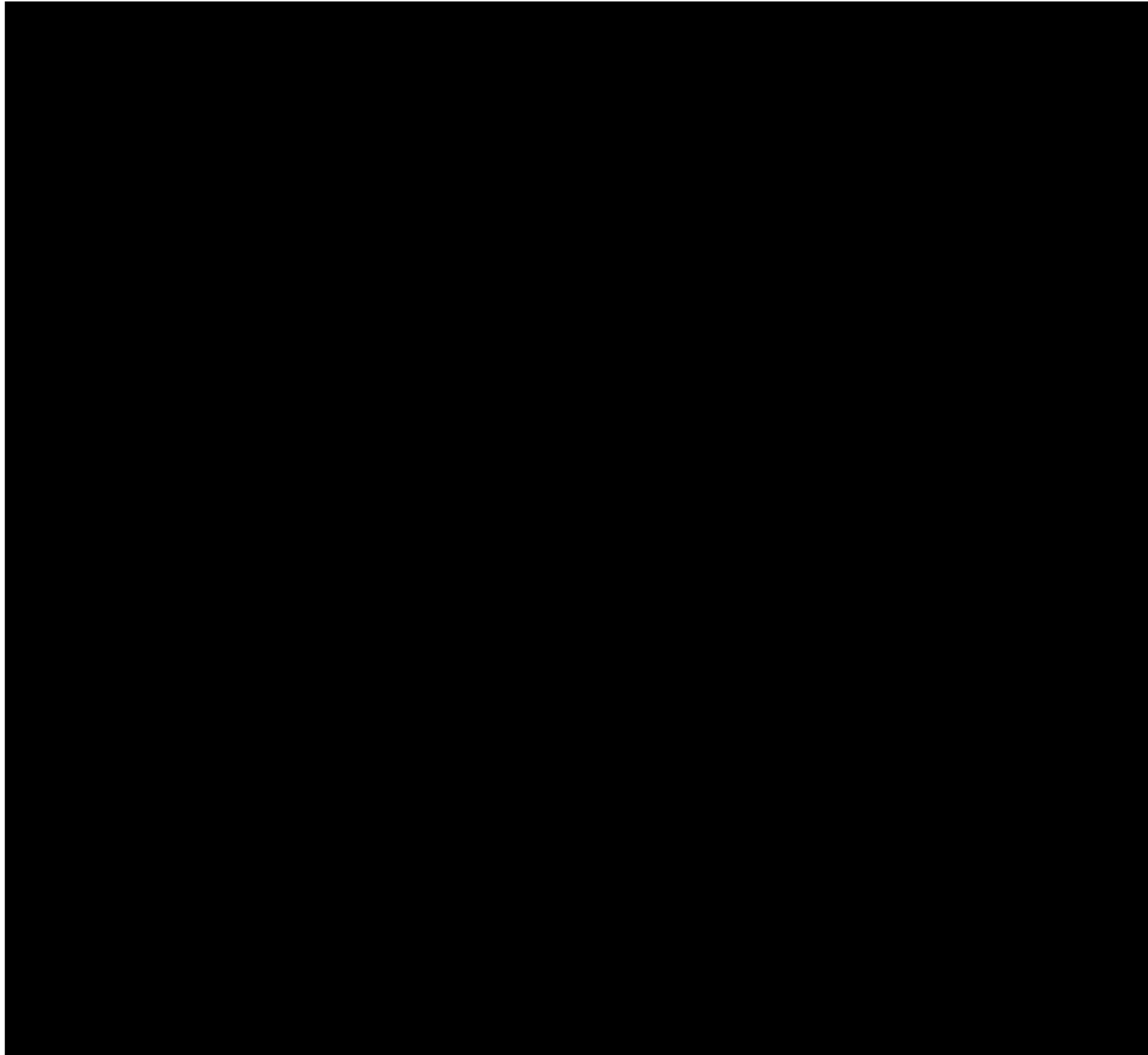
**APPENDIX 1**

Copy of PoA for ICON

**PŘÍLOHA Č. 1**

Kopie plné moci pro ICON



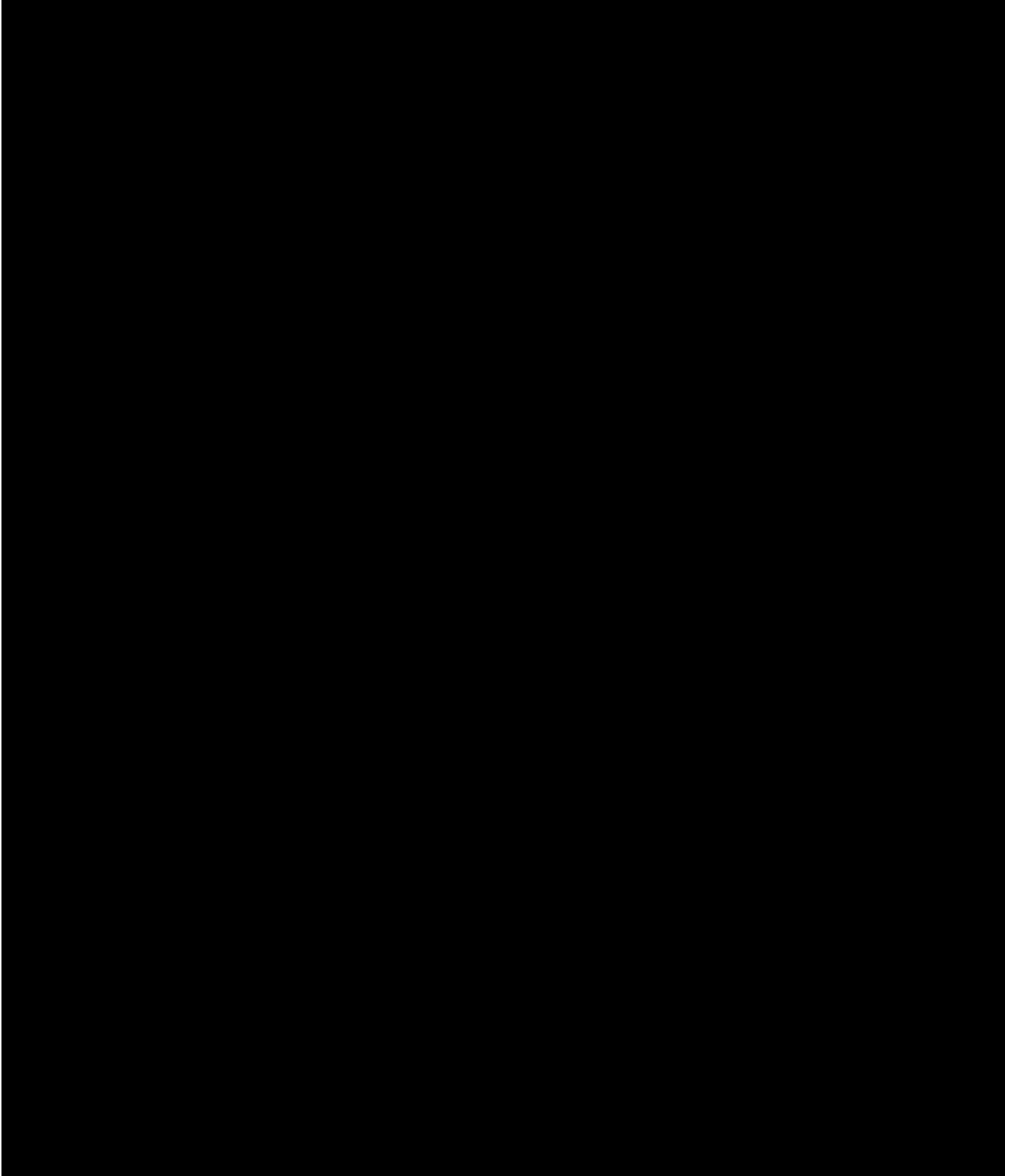


**APPENDIX 2**

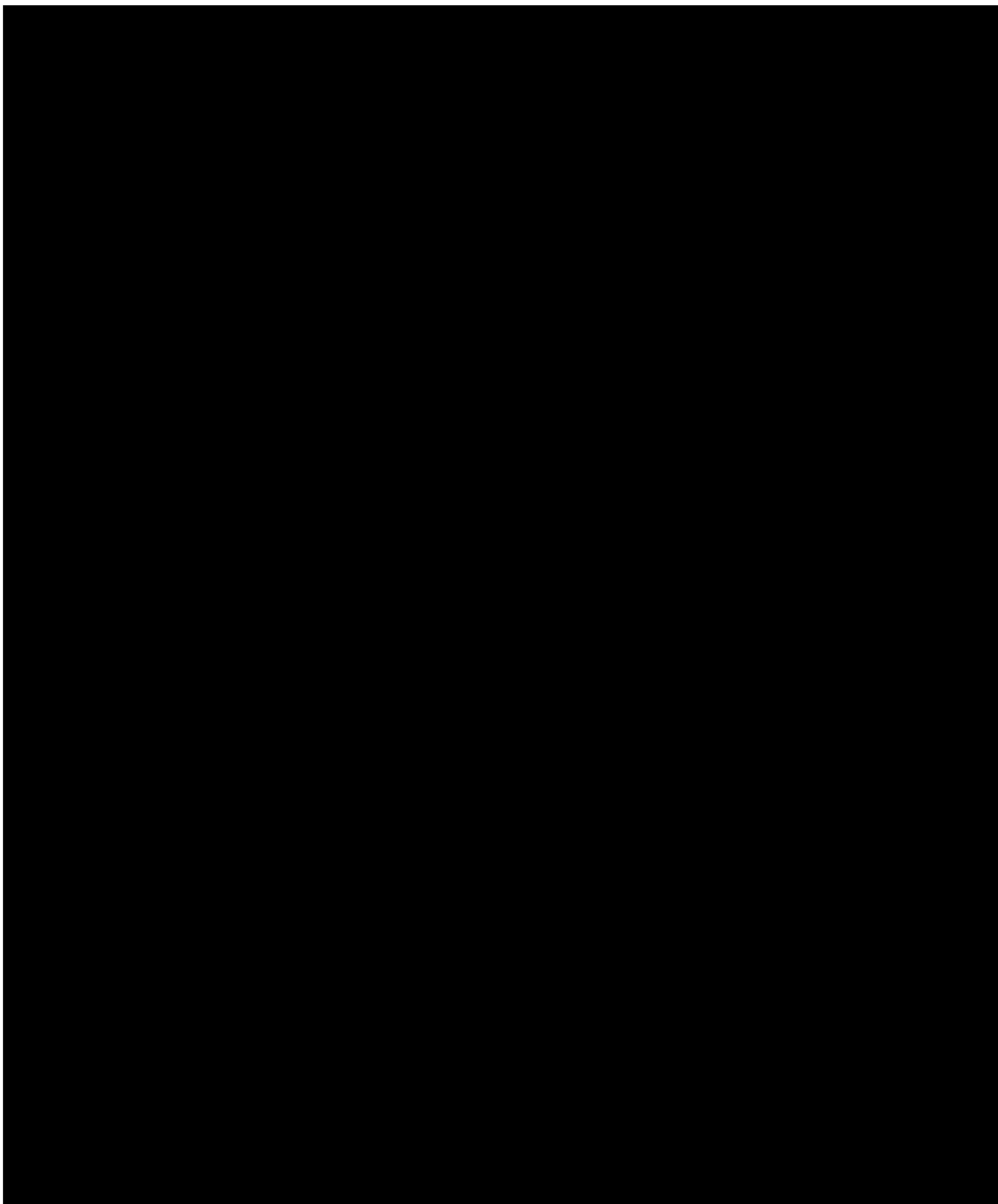
Copy of PoA for [REDACTED]

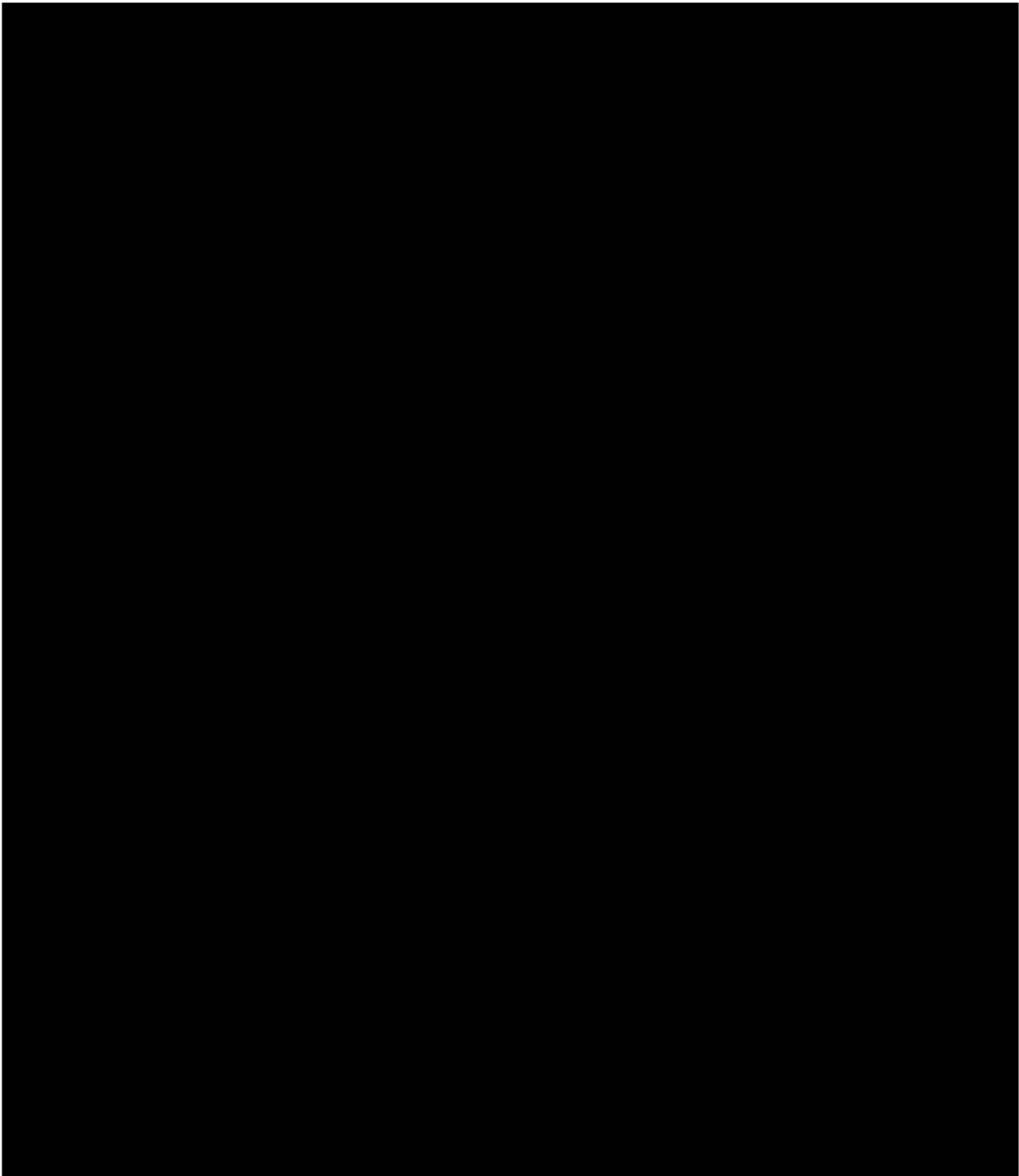
**PŘÍLOHA Č. 2**

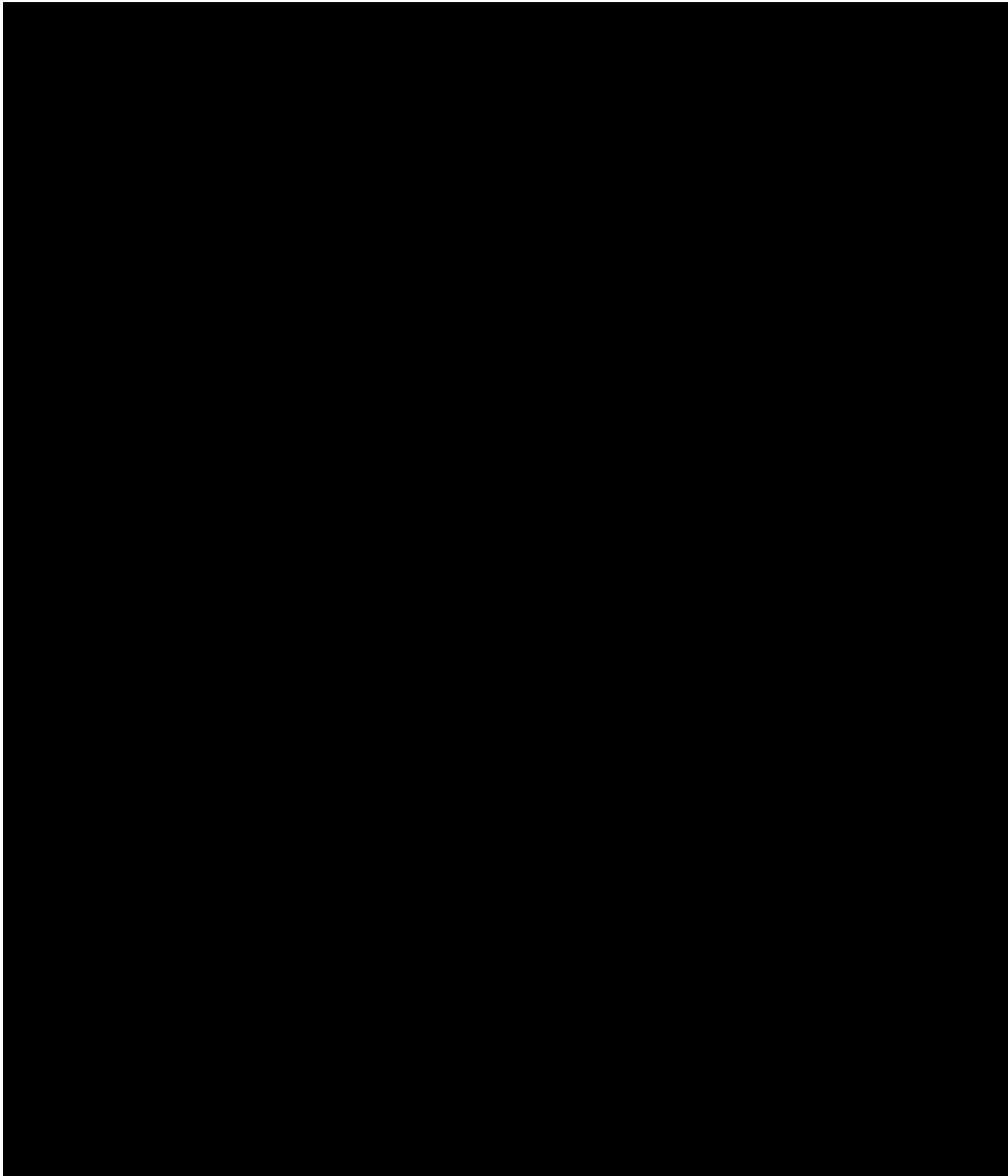
Kopie plné moci pro paní [REDACTED]











**APPENDIX 3  
FEES/COSTS**

**PŘÍLOHA Č. 3  
ODMĚNA/NÁKLADY**

**Protocol No. 17712  
Payment Terms and Conditions  
Study Site: Nemocnice Jablonec nad Nisou,  
p.o.  
Principal Investigator:** [REDACTED]  
[REDACTED]

**Č. protokou: 17712  
Platební podmínky  
Pracoviště klinického hodnocení:  
Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.  
Hlavní zkoušející:** [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

