

AMENDMENT NO. 3 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

DODATEK Č. 3 KE SMLouvĚ O KLINICKĚM HODNOCENÍ

This Amendment No. 3 of Clinical Trial Agreement ("**Amendment**") is between:

Tento Dodatek č. 3 ke Smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen „**Dodatek**“) se uzavírá mezi:

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (formerly Quintiles Czech Republic, s.r.o.), having a place of business at Pernerova 691/42, Karlín, 186 00 Praha 8, IN: 247 68 651, TIN: CZ247 68 651 Czech Republic ("**IQVIA**")

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (dříve Quintiles Czech Republic, s.r.o.), se sídlem na adrese Pernerova 691/42, Karlín, 186 00 Praha 8, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651 Česká republika (dále označována jen jako „**IQVIA**“)

representing the interests of

zastupující zájmy

Boehringer Ingelheim International GmbH, having a place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany TIN: DE 811 138 149 (upon power of attorney represented by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.) ("**Sponsor**")

Boehringer Ingelheim International GmbH, se sídlem na adrese Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Německo, DIČ: DE 811 138 149 (na základě plné moci reprezentované společností IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (dále označována jen jako „**Zadavatel**“)

and


a

Institut klinické a experimentální medicíny, having a place of business at Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Czech Republic, Identification number: 00023001, Tax Identification number: CZ00023001, represented by Ing. Michal Stiborek, MBA, Director ("**Institution**")

Institut klinické a experimentální medicíny, se sídlem na adrese Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, Identifikační číslo: 00023001, Daňové identifikační číslo: CZ00023001, zastoupený Ing. Michalem Stiborkem, MBA, ředitelem (dále označované jen jako „**Zdravotnické zařízení**“)

and

a

 (Principal Investigator, hereinafter referred to as the "**Investigator**")

 (dále označován jen jako „**Zkoušející**“)

and is effective as of its publication in the Register of Agreements, (hereinafter "**Effective Date**"), but the Parties agree to be bound by the rights and obligations

a to s účinností ke dni uveřejnění v registru smluv (dále jen „**Datum účinnosti**“), avšak Strany si přejí být

arising from this Amendment from the date
22 June 2017

úpravou práv a povinností obsaženou v
tomto Dodatku vázány již
od 22. června 2017

WITNESSETH:

WHEREAS, IQVIA and Sponsor and Institution and Investigator are parties to an agreement entitled Clinical Trial Agreement effective as of 22 June 2017 for Protocol number: **1245.110** and title: **“A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)”** (the **“Agreement”**), as amended by Amendment No. 1 dated 06 November 2017 and Amendment No. 2 dated 17 September 2018 and the parties desire to amend such Agreement;

WHEREAS, Quintiles Czech Republic, s.r.o. has changed its name to IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.; and

WHEREAS, as of the effective date of this Amendment following the name change described in the above recital, all references to Quintiles Czech Republic, s.r.o in the Agreement shall be updated to refer to IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.;

WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement due to Sponsor's decision with regards to change of reimbursement's condition for payment for Screen Failures, Echocardiogram and Subject Recruitment/Advertising;

WHEREAS, the parties desire to compensate for laboratory re-test blood

TÍMTO SE POTVRZUJE:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE IQVIA, Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Zkoušející jsou smluvními stranami smlouvy s názvem Smlouva o klinickém hodnocení, která nabyla účinnosti dne 22. června 2017 pro klinickém hodnocení číslo protokolu: **1245.110** nazvané: **„Randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost empagliflozinu 10 mg podávaného jednou denně v porovnání s placebem u pacientů s chronickým srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF)“** (dále jen **„Smlouva“**), ve znění Dodatku č.1 ze dne 6 listopadu 2017 a Dodatku č. 2 ze dne 17 září 2018 a smluvní strany si přejí změnit tuto Smlouvu;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Quintiles Czech Republic, s.r.o. změnila svůj název na IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.; a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE k datu účinnosti tohoto Dodatku v návaznosti na změnu názvu uvedeného výše se všechny odkazy na Quintiles Czech Republic, s.r.o. ve Smlouvě upravují na IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si smluvní strany z důvodu rozhodnutí Zadavatele přejí v souvislosti se změnou podmínek vyplácení za neúspěšný screening, úhradu za echokardiogram a nábor subjektů/reklamu změnit Smlouvu;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si smluvní strany přejí sjednat úhradu za odběr krve pro znovuověření laboratorních

draws related to subject eligibility and e-CRF updates;

WHEREAS, the parties desire to correct the wording of reimbursement of Pharmacy Storage Fee.

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein, and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

1. **ATTACHMENT B. BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, SECTION D, SCREENING FAILURE PAYMENTS** is hereby deleted in its entirety and replaced as follows:

All screen failures will be reimbursed at 50% of the amount indicated on the screening visit of the attached Budget. To be eligible for reimbursement of screening visit, completed screening CRF pages must be submitted to IQVIA and any additional information, which may be requested by IQVIA to appropriately document the subject screening procedures.

2. **ATTACHMENT B. BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, SECTION F, ORIGINAL INVOICES**, is hereby amended and the below point is added:

Echocardiogram Reimbursement

As per Protocol section 3.3.2 and requirements communicated during investigator meetings, Echocardiogram performed under the following conditions will be reimbursed at a rate of [REDACTED] upon receipt of detailed

kritérií pro zařazení subjektu a aktualizaci formulářů CRF;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si smluvní strany přejí upravit znění článku týkajícího se Poplatku lékárny za uskladnění hodnoceného léčiva.

NYNÍ S OHLEDEM NA SHORA UVEDENÉ, po zvážení vzájemných příslibů a závazků zde uvedených a dalších řádných a hodnotných protiplnění, jejichž přijetí a dostatečnost je tímto potvrzena, se smluvní strany dohodly na změně Smlouvy takto:

1. **PŘÍLOHA B. ROZPOČET A ROZPIS PLATEB, ČLÁNEK D, PLATBY ZA NEÚSPĚŠNÝ SCREENING**, se odstraňuje v celém svém znění a nahrazuje se následujícím:

Všechny neúspěšné screenings budou proplaceny ve výši 50% platby za screeningovou návštěvu uvedenou v příloženém rozpočtu. Nárok na úhradu screeningových návštěv vzniká za předpokladu, že budou IQVIA předloženy kompletní formuláře CRF s veškerými dalšími informacemi, které mohou být vyžádány ze strany IQVIA za účelem řádného zdokumentování screeningových procedur.

2. **PŘÍLOHA B. ROZPOČET A ROZPIS PLATEB, ČLÁNEK F, ORIGINÁLY FAKTUR**, se doplňuje o další bod:

Úhrada za echokardiogram

Dle části 3.3.2 Protokolu a požadavků sdělených během schůzek zkoušejících bude echokardiogram provedený v souladu s následujícími podmínkami uhrazen v částce [REDACTED] po obdržení podrobné faktury a podkladové

invoice and supporting documents detailing the following conditions have been met:

- The subject's reference Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) procedure Ejection Fraction (EF) value meets the criteria in the Protocol except that:
 - the procedure was performed more than 6 months prior to visit 1; or
 - **the procedure was performed less than 90 days after any myocardial infarction; or**
 - the procedure was an Echocardiogram for which the LVEF was reported as a range of greater than 5 points and is not considered to be technically sufficient to support a formal re-reading with a specific result or range of 5 points or less; or
 - the procedure results are deemed unreliable for other documented technical reasons.

A formal re-reading of an Echocardiogram will be reimbursed at a rate of [REDACTED] upon receipt of detailed invoice and supporting documents detailing that the following conditions have been met:

- The subject's reference LVEF procedure EF value meets the criteria in the Protocol except that:
 - the procedure was an Echocardiogram for which the LVEF was reported as a range of greater than 5 points but is

dokumentace potvrzující, že následující podmínky byly splněny:

- v pacientově referenčním vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) splňuje hodnota ejekční frakce (EF) kritéria Protokolu, s výjimkou toho, kdy:
 - toto vyšetření bylo provedeno více než 6 měsíců před 1. návštěvou, nebo
 - **vyšetření bylo provedeno méně než 90 dnů po jakémkoliv infarktu myokardu nebo**
 - vyšetření bylo ve formě echokardiogramu, pro který byla hodnota LVEF hlášena v rozsahu větším než 5 bodů a nepokládá se za technicky dostačující pro formální přezkoumání se specifickým výsledkem nebo rozsahem hodnot do 5 bodů včetně, nebo
 - výsledky tohoto vyšetření byly shledány nespolehlivými z jiných dokumentovaných technických důvodů.

Formální přezkoumání echokardiogramu bude uhrazeno v částce [REDACTED] po obdržení podrobné faktury a podkladové dokumentace potvrzující splnění následujících podmínek:

- v pacientově referenčním vyšetření LVEF splňuje hodnota EF kritéria Protokolu, s výjimkou toho, kdy:
 - vyšetření bylo ve formě echokardiogramu, pro který byla hodnota LVEF hlášena v rozsahu

technically sufficient to support a formal re-reading with a specific result or range of 5 points or less; or

- the procedure results are deemed unreliable for other documented technical reasons; or
- the procedure was performed more than 6 months prior to visit 1; or
- the procedure was performed less than 90 days after any myocardial infarction.

3. ATTACHMENT B. BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, SECTION F, ORIGINAL INVOICES is hereby amended and the below sections are added:

- **Laboratory Re-Test Blood Draws**

Laboratory re-test blood draws to confirm subject's eligibility will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices from Site, up to [REDACTED] per re-test blood draws/per subject. Subject number and procedure dates must be included on the invoice.

větším než 5 bodů, ale je techniky dostačující pro formální přezkoumání se specifickým výsledkem nebo rozsahem hodnot do 5 bodů včetně, nebo

- výsledky tohoto vyšetření byly shledány nespolehlivými z jiných dokumentovaných technických důvodů, nebo
- toto vyšetření bylo provedeno více než 6 měsíců před 1. návštěvou, nebo
- vyšetření bylo provedeno méně než 90 dnů po jakémkoliv infarktu myokardu.

3. PŘÍLOHA B. ROZPOČET A ROZPIS PLATEB, ČLÁNEK F, ORIGINÁLY FAKTUR se doplňuje o další články:

- **Odběr krve pro znovuověření laboratorních kritérií**

Odběry krve pro znovuověření laboratorních kritérií pro zařazení subjektu budou uhrazeny průběžně po přijetí faktur z Místa výkonu klinického hodnocení, až do výše [REDACTED] za odběr krve/za subjekt. Na faktuře musí být uvedeno číslo subjektu a datum procedury.

- **Study Coordinator Fee - for Laboratory Re-Test Blood Draws**

Study Coordinator time for re-test blood draws to confirm subject's eligibility will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices from Site, up to [REDACTED] per all re-test blood draws/per subject. Subject number and procedures dates must be included on the invoice.

- **eCRF Updates Fee**

Site shall be reimbursed for each subject enrolled before eCRF migration on 10Dec2018 following eCRF migration performed in accordance with Sponsor's and/or IQVIA's instructions in amount [REDACTED]. The above fixed fees cover time Investigator and Study Coordinator spent to update each subject eCRF for subjects enrolled before eCRF migration on 10Dec2018. Reimbursement will only be paid upon receipt of detailed invoices from Site.

Notwithstanding the foregoing, Institution, Investigator, Sponsor and IQVIA hereby acknowledge that this Amendment shall be published together with the Agreement pursuant to the Act No. 340/2015 Coll., on Agreements Register. Any information which constitutes trade secret of either Party is exempted from such publication. For the purposes of this Amendment and the Agreement, such trade secrets include, but are not limited to, Attachment A to the Agreement – Budget and payment schedule, minimum enrollment goal, expected number of Study subjects enrolled and the expected duration of the Study. Furthermore, personal data of

- **Poplatek Studijnímu koordinátorovi – za odběr krve pro znovuoověření laboratorních kritérií**

Platba za čas Studijního koordinátora strávený opakovanými odběry krve k potvrzení způsobilosti subjektu k zařazení bude hrazena průběžně po přijetí podkladových faktur od Místa výkonu klinického hodnocení, až do výše [REDACTED] za všechny opakované odběry krve/za subjekt. Na faktuře musí být uvedeno číslo subjektu a data procedur.

- **Poplatek za aktualizaci formulářů eCRF**

Za každý subjekt zařazený před migrací eCRF dne 10. prosince 2018 bude v souvislosti s migrací eCRF vyplacena fixní částka za aktualizaci eCRF v souladu s instrukcemi poskytnutými Zadavatelem a IQVIA Zadavatelem a IQVIA ve výši [REDACTED]. Výše uvedené fixní poplatky pokrývají čas Zkoušejícího a Studijního koordinátora strávený aktualizací každého eCRF za subjekty zařazené před migrací eCRF dne 10. prosince 2018. Platba bude provedena pouze na základě podrobné faktury zaslané Místem výkonu klinického hodnocení.

Bez ohledu na výše uvedené, Zdravotnické zařízení, Zkoušející, Zadavatel a IQVIA tímto berou na vědomí, že tento Dodatek bude uveřejněn společně se Smlouvou v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Takovémuto uveřejnění nepodléhají ty údaje, které tvoří obchodní tajemství některé ze smluvních Stran. Pro účely tohoto Dodatku a Smlouvy se obchodním tajemstvím rozumí zejména Příloha A Smlouvy – Rozpočet a platební rozvrh, minimální cílový počet zařazení, očekávaný počet zařazených subjektů a očekávaná délka trvání Studie. Dále nebudou takovémuto uveřejnění podléhat

individuals are also exempt from such publication, unless they have been previously published in another public register. The Institution is obliged to publish this Amendment together with the Agreement in accordance with the article herein above. Should the Institution fail to publish this Amendment together with the Agreement within 5 working days from its full execution by all Parties, it may be published by the Sponsor or IQVIA.

The estimated value of financial payment under the Agreement as amended shall be approximately CZK 2 123 595, 00.

All terms and conditions of the Agreement not expressly amended by this Amendment remain in full force and effect.

IN WITNESS WHEREOF, this Amendment has been executed by the parties hereto through their duly authorized officers on the date(s) set forth below.

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

osobní údaje fyzických osob, ledaže jsou již uveřejněny v jiném veřejně přístupném registru. Za uveřejnění Dodatku a Smlouvy dle předchozího odstavce odpovídá Zdravotnické zařízení. Není-li Dodatek společně se Smlouvou uveřejněn Zdravotnickým zařízením ve lhůtě 5 pracovních dní od jeho podpisu všemi smluvními Stranami, jsou k jejich uveřejnění oprávněni IQVIA či Zadavatel.

Předpokládaná hodnota finančního plnění dle Smlouvy ve znění Dodatku činí přibližně 2 123 595,00 Kč.

Všechny podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají v plném rozsahu platné a účinné.

NA DŮKAZ TOHO smluvní strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím svých řádně oprávněných vedoucích pracovníků v níže uvedený(ch) den (dnech).

Podepsáno IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. na základě plné moci ze dne 23. Listopadu 2016 v zastoupení/Signed by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. under a Power of Attorney dated 23 November 2016, for and on behalf of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

Institut klinické a experimentální medicíny

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____