

**AMENDMENT NO. 4 TO CLINICAL
TRIAL AGREEMENT**

**DODATEK Č. 4 KE SMLOUVĚ
O KLINICKÉM HODNOCENÍ**

This Amendment No. 4 of Clinical Trial Agreement No. KHL/2017/003Fo(“**Amendment**”) is between:

Tento Dodatek č. 4 ke Smlouvě o klinickém hodnocení č. KHL/2017/003/Fo (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, 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, Česká republika (dále označována jen jako „**IQVIA**“)

a

a

Boehringer Ingelheim International GmbH, having a place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (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, (na základě plné moci reprezentované společností IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (dále označována jen jako „**Zadavatel**“)

and

a

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně having a place of business at Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Czech Republic, Identification number: 00159816, Tax identification number: CZ00159816, represented by Ing. Vlastimil Vajdák, Director (the “**Institution**”)

Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně se sídlem Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Česká republika, IČ: 00159816, DIČ: CZ00159816, zastoupená Ing. Vlastimilem Vajdákem, ředitelem (dále označované jen jako “**Zdravotnické zařízení**”)

and

a



to as the “**Investigator**”)



(dále označovaný jen jako “**Zkoušející**”)

and is effective as of its publication in the Register of Agreements, but the Parties agree to be bound by the rights and obligations arising from this Amendment from the date 23 May 2018 (hereinafter “**Effective Date**”).

a to s účinností ke dni uveřejnění v registru smluv, avšak Strany si přejí být úpravou práv a povinností obsaženou v tomto Dodatku vázány již od 23. května 2018 (dále jen „**Datum účinnosti**“).

WITNESSETH:

WHEREAS, IQVIA and Sponsor and Institution and Investigator are parties to an agreement entitled Clinical Trial Agreement No. KHL/2017/003/Fo effective as of 23 May 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 18 September 2017 and Amendment No. 2 dated 20 October 2017 and Amendment No. 3 dated 19 April 2018 and Amendment 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 draws related to subject eligibility and e-

TÍMTO SE POTVRZUJE:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE IQVIA, Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Zkoušející jsou smluvními stranami smlouvy s názvem Smlouva o klinickém hodnocení, č. KHL/2017/003/Fo, která byla uzavřena dne 23. 5. 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 18. září 2017 a Dodatku č. 2 ze dne 20. října 2017 a Dodatku č. 3 ze dne 19. dubna 2018. 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

CRF updates;

laboratorních kritérií pro zařazení subjektu a aktualizaci formulářů CRF;

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:

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

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

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

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.

Všechny neúspěšné screeniny 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. **ATTACHMENT B. BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, SECTION F, ORIGINAL INVOICES,** is changed so that paragraph **Echocardiogram Reimbursement** is amended as follows:

2. **PŘÍLOHA B. ROZPOČET A HARMONOGRAM PLATEB, ČLÁNEK F, ORIGINÁLY FAKTUR,** se mění, a to tak, že odstavec **Úhrada za echokardiogram** se mění následovně:

Echocardiogram Reimbursement

Úhrada za echokardiogram

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] ([REDACTED] to Institution and [REDACTED] to Investigator) upon receipt of detailed invoice and supporting documents

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

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] ([REDACTED] to Institution and [REDACTED] to Investigator) 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

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] (z toho [REDACTED] Zdravotnickému zařízení a [REDACTED] Zkoušejícímu) 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

of greater than 5 points but is 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 paragraphs 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] CZK per re-test blood draws/per subject. ([REDACTED] to Institution and [REDACTED] to Investigator) Subject number and procedure dates must be included on the invoice.

hlášena v rozsahu 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 HARMONOGRAM PLATEB, ČLÁNEK F, ORIGINÁLY FAKTUR se doplňuje o další odstavce:

- **Odběr krve pro znovuoověření laboratorních kritérií**

Odběry krve pro znovuoověření laboratorních kritérií pro zařazení subjektu budou uhrazeny průběžně po přijetí faktur z Místa výkonu klinického hodnocení ve výši [REDACTED] za odběr krve/za subjekt (z toho [REDACTED] Zdravotnickému zařízení a [REDACTED] Zkoušejícímu) 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 to Institution 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 in the fixed amounts of [REDACTED] for each subject enrolled before eCRF migration on 10Dec2018 payable to the Investigator and of [REDACTED] for each subject enrolled before eCRF migration on 10Dec2018 payable to the Institution for updating eCRF following eCRF migration performed in accordance with Sponsor's and/or IQVIA's instructions. The above fixed fees cover time Investigator and Institution 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.

2 AGREEMENTS REGISTER

Notwithstanding the foregoing, Institution, Investigator, Sponsor and IQVIA hereby acknowledge that this Amendment shall be published 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

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

Platba za čas Studijního koordinátora strávený opakovanými odběry krve k potvrzení způsobilosti subjektu k zařazení bude hrazena Zdravotnickému zařízení průběžně po přijetí podkladových faktur od Místa výkonu klinického hodnocení, ve výši [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 ve výši [REDACTED] Zkoušejícímu a ve výši [REDACTED] Zdravotnickému zařízení. Výše uvedené fixní poplatky pokrývají čas Zkoušejícího a Zdravotnického zařízení 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.

2 REGISTR SMLUV

Bez ohledu na výše uvedené, Zdravotnické zařízení, Zkoušející, Zadavatel a IQVIA tímto berou na vědomí, že tento Dodatek bude uveřejněn v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Takovému 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

duration of the Study. Furthermore, personal data of 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 in accordance with the article herein above. The Institution will inform IQVIA of publishing this Amendment in the Agreements Register by designating the following email address: [REDACTED] as the email address to which a notification of publication in the Agreements register shall be sent. Should the Institution fail to publish this Amendment 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 1 284 947.

The Amendment is drawn up in English and in Czech language versions. In case of any dispute Czech language version shall prevail.

This Amendment No. 4 has been executed in 4 counterparts, and each party shall obtain one counterpart.

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

nebudou takovému uveřejnění podléhat osobní údaje fyzických osob, ledaže jsou již uveřejněny v jiném veřejně přístupném registru. Za uveřejnění Dodatku dle předchozího odstavce odpovídá Zdravotnické zařízení. Zdravotnické zařízení vyrozumí IQVIA o uveřejnění Dodatku v registru smluv tak, že ve formuláři používaném k uveřejnění zadá adresu [REDACTED] jako emailovou adresu, na kterou má být zaslána notifikace o uveřejnění. Není-li Dodatek 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 1 284 947 Kč.

Tento Dodatek je vyhotoven v českém a anglickém jazykovém znění. V případě jakéhokoli rozporu mezi těmito verzemi má přednost česká jazyková verze.

Tento Dodatek č. 4 je vyhotoven ve 4 vyhotoveních, přičemž každá smluvní strana obdrží po jednom.

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

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

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

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

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: _____

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně:

By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____



By / Podpis: _____

Name / Jméno hůlkovým písmem: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____