

**CONTRACT AMENDMENT # 1 TO
CLINICAL TRIAL AGREEMENT**

**DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O
PROVEDENÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ**

This **CONTRACT AMENDMENT # 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT** (“Contract Amendment # 1”), effective as of the day of publishing in accordance with the Act No. 340/2015 Coll. On the Register of Contracts, with the parties being bound by its wording as of 20th January 2020 (the “Contract Amendment #1 Effective Date”), is by and between:

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, located at Šrobárova 1150/50, Post code (PSČ): 100 34, Praha 10, Czech Republic, IČ (company ID number): 00064173, DIČ (VAT no.): CZ00064173, represented by Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA, director, reference no.: KH 62/2018, cost center: 35031 (the “Institution”), and

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Praha 7, Jankovcova 1569/2c, Post Code (PSČ): 170 00, Czech Republic, IČ (company ID number): 27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574, represented by XXX (hereinafter referred to as “PRA”), an affiliate of PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES INC., located at 4130 ParkLake Avenue, Suite 400, Raleigh, North Carolina 27612, USA (hereinafter referred to as “PRA US”), acting as an independent contractor for **Biotest AG** located at Landsteinerstrasse 5, Post Code (PSČ): 63303, Dreieich, Germany (hereinafter referred to as the “Sponsor”). PRA has agreed to accept certain obligations and duties of PRA US in respect of the conduct of the clinical trial in Czech Republic; and

Tento **DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ** (dále jen „Dodatek č. 1 ke Smlouvě“) účinný ke dni uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, (dále jen „Datum účinnosti Dodatku č. 1 ke Smlouvě“), s tím, že smluvní strany jsou jeho zněním vázány od 20. ledna 2020 a je uzavřen mezi:

Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady se sídlem Šrobárova 1150/50, PSČ: 100 34, Praha 10, Česká republika, IČ: 00064173, DIČ: CZ00064173, zastoupenou Prof. MUDr. Petrem Arenbergerem, DrSc., MBA, FCMA, ředitelem, jednacím číslem: KH 62/2018, nákladové středisko: 35031 (dále jen „Zdravotnické zařízení“); a

společností **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, se sídlem Praha 7, Jankovcova 1569/2c, PSČ: 170 00, Česká republika, IČ: 27636852, společností s ručením omezeným řádně zapsanou v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574, zastoupenou XXX (dále jen „PRA“), pobočkou společnosti PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES INC., se sídlem 4130 ParkLake Avenue, Suite 400, Raleigh, Severní Karolína 27612, USA (dále jen „PRA US“) jednající jako nezávislý dodavatel společnosti **Biotest AG** se sídlem Landsteinerstrasse 5, PSČ: 63303, Dreieich, Spolková republika Německo (dále jen „Zadavatel“). Společnost PRA se zavazuje převzít určité závazky a povinnosti společnosti PRA US týkající se provádění klinického hodnocení v České republice; a

Doc. MUDr. František Duška, Ph.D., an employee of the Institution, born on XXX, domiciled at XXX, who shall serve as the principal investigator (“Investigator”) for the Study as defined below.

Doc. MUDr. Františkem Duškou, Ph.D., zaměstnancem Zdravotnického zařízení, datum narození XXX, bytem na adrese XXX, který bude vystupovat jako hlavní zkoušející (dále jen „Zkoušející“) odpovídající za Studii, jak je definováno níže.

The Institution and the Investigator may be collectively referred to as the “Site”.

Zdravotnické zařízení a Zkoušející mohou být dále společně označovány jen jako „Řešitelské centrum“.

WITNESSETH:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement, dated 26 April 2019, and as amended (the “Agreement”) between and among the parties, PRA retained the Institution and Investigator to perform the research study entitled “*A Phase III, randomized, controlled, multicenter study in patients undergoing major spine surgery to investigate the efficacy and the safety of intraoperative use of BT524 (human fibrinogen concentrate)*” (the “Study”), bearing protocol number **995**, sponsored by Biotest AG, as more particularly described in the Agreement; and

WHEREAS, the parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 1;

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

NECHŤ JE STVRZENO:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE na základě Smlouvy o provedení klinického hodnocení mezi smluvními stranami ze dne 26. dubna 2019, ve znění pozdějších dodatků (dále jen „Smlouva”), PRA zavázala Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího k provádění klinické výzkumné studie pod názvem „*Randomizovaná, aktivně kontrolovaná multicentrická studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost intraoperačního použití přípravku BT524 (koncentrát lidského fibrinogenu) u pacientů podstupujících velkou operaci páteře (AdFirst)*“ (dále jen „Studie“), s číslem protokolu **995**, sponzorované ze strany společnosti Biotest AG, jak je podrobněji popsána ve Smlouvě; a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE smluvní strany se dohodly na změně obsahu Smlouvy, kterážto má být zaznamenána v tomto dodatku č. 1 ke Smlouvě;

SE NYNÍ TÍMTO s ohledem na předpoklady a následující vzájemné přísliby, dohody a podmínky dále ustanovené smluvní strany dohodly takto:

1. **Screen failures.** To account for changes in the reimbursement for valid screen failures, the Exhibit A “**Payment Terms**”, **section 5. Other Payments, part b) Screen Failures** is hereby stricken and replaced as follows:
1. **Neúspěšný screening.** Za účelem zohlednění změn ve vyplácení odměny za platný neúspěšný screening se Příloha A „**Platební podmínky**“, **sekce 5. Ostatní platby, oddíl b) Neúspěšný screening** tímto odstraňuje a nahrazuje následovně:

“Screen Failures. PRA will pay the Institution for valid Screen Failures. Costs associated with subjects who are valid Screen Failures will be paid at a rate of XXX,- CZK per Screen Failure that already fails before the operation and additionally XXX,- CZK for Screen Failure that fails intra-operatively, as defined in Exhibit B Budget. The total amount of paid Screen Failures is not limited.”

„Neúspěšný screening. Společnost PRA bude Zdravotnickému zařízení vyplácet odměnu za subjekty, jejichž neúspěšný screening bude platný ve výši XXX,- Kč za neúspěšný screening, který nastal před operací a XXX,- Kč za neúspěšný screening, který nastane během operace, jak je definováno v rozpočtu v Příloze B. Celkový počet proplácených neúspěšných screeningů není omezen.“

2. **Budget / Payment Schedule.** To account for changes to the services and costs under the Agreement, the parties agree that the Budget attached to the Agreement as Exhibit B is hereby stricken and replaced by the revised Budget attached hereto as Revised Exhibit B to reflect the increase of budget due to:
2. **Rozpočet / Rozvrh plateb.** Za účelem zohlednění změn ve službách a nákladech ve Smlouvě strany souhlasí, že Rozpočet přiložený ke Smlouvě jako Příloha B se tímto odstraňuje a je nahrazen revidovaným Rozpočtem přiloženým níže jako Revidovaná Příloha B. Navýšený rozpočet zohledňuje:

- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX

- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX

3. **Subject recruitment.** To account for changes in subject recruitment, the Exhibit A “**Payment Terms**”, **section 1. Subject recruitment** is amended and replaced as follows:
3. **Nábor subjektů hodnocení.** Za účelem zohlednění změn v náboru subjektů hodnocení strany souhlasí, že se Příloha A „**Platební podmínky**“, **sekce 1. Nábor subjektů hodnocení** mění a nahrazuje následovně:



“Subject recruitment. PRA anticipates that the Site will recruit approximately XXX Study subjects, but makes no guarantees regarding this number. Site shall not recruit or enroll additional subjects without the prior written approval of PRA or Sponsor, and neither PRA or Sponsor will be liable for compensation for unauthorized subjects in excess of the number specified above. PRA will advise on recruitment progress and notify sites when recruitment is complete.”

„Nábor subjektů hodnocení. Společnost PRA předpokládá, že Řešitelské centrum zařadí XXX Subjektů Studie, za tento počet se však žádným způsobem nezaručuje. Bez předchozího souhlasu společnosti PRA a Zadavatele nebude Řešitelské centrum nabírat ani zařazovat žádné další Subjektů Studie a společnost PRA ani Zadavatel nebudou povinni vyplatit odměnu za neschválené Subjektů Studie nad výše uvedený počet. Společnost PRA bude informovat o průběhu náboru a upozorní řešitelská centra, jakmile bude nábor ukončen.“

- 4. Ratification of Balance of Agreement.** In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.
- 4. Potvrzení obsahu Smlouvy.** Ve všech ostatních ohledech jsou podmínky Smlouvy schváleny a potvrzeny každou smluvní stranou této Smlouvy.
- 5. Headings.** The headings in this Contract Amendment # 1 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.
- 5. Nadpisy.** Nadpisy uvedené v tomto Dodatku č. 1 ke Smlouvě mají pouze informativní význam a nemají jakýkoli vliv na výklad Smlouvy.

**SIGNATURES APPEAR
FOLLOWING PAGE**

**ON PODPISY JSOU UVEDENY NA
NÁSLEDUJÍCÍ STRANĚ**

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment # 1 on the date(s) indicated below, but effective for all purposes as of the Contract Amendment # 1 Effective Date.

NA DŮKAZ TOHO řádně zmocnění zástupci smluvních stran podepsali tento Dodatek č. 1 ke Smlouvě dne, jak je uvedeno dále, ale s účinností pro všechny účely k datu účinnosti Dodatku č. 1 ke Smlouvě.

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, s.r.o.

By/Podepsal: _____
Authorised Signature / podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: XXX

Title/Funkce: XXX

Date/Datum: _____

INSTITUTION / ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

By/Podepsal: _____
Authorised Signature/ podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA

Title/Funkce: director / ředitel

Date/Datum: _____

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: Doc. MUDr. František Duška, Ph.D.

Title/Funkce: Investigator / Zkoušející

Date/Datum: _____



REVISED EXHIBIT B / REVIDOVANÁ PŘÍLOHA B
REVISED BUDGET / REVIDOVANÝ ROZPOČET