

AMENDMENT # 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT	DODATEK Č. 2 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ
Protocol REX-001-004	Protokol REX-001-004
This Amendment # 2 (“Amendment”), dated as of date of last signature and effective as of date of publishing of this Amendment in the Agreement Registry (“Effective Date”) between	Tento dodatek č. 2 (“dodatek”) ze dne připojení posledního podpisu a účinný dnem uveřejnění tohoto dodatku v registru smluv (“datum účinnosti”) mezi
Syneos Health UK Limited with principal offices located in the United Kingdom at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom (formerly named INC Research UK Limited and formerly located at Riverview, the Meadows Business Park, Station Approach, Blackwater, Camberley, Surrey GU17 9AB, United Kingdom) (hereinafter “CRO”)	Syneos Health UK Limited se sídlem ve Spojeném království ve Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Spojené království (původní název INC Research UK Limited a původní sídlo Riverview, the Meadows Business Park, Station Approach, Blackwater, Camberley, Surrey GU17 9AB, Spojené království) (dále “CRO”)
and	a
University Hospital Ostrava , with a place of business at 17. Listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba, Czech Republic, ID Number: 00843989, VAT Number: CZ00843989, The Foundantion deed from 25th of November 1990, ref. OP-054-25.11.90, In matters of this Agreement is authorized to act and sign: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D., deputy director for research and science (“Institution”)	Fakultní nemocnice Ostrava , se sídlem na adrese 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba, Česká republika, IČ: 00843989, DIČ: CZ00843989, Zřizovací listina MZ ČR ze dne 25. listopadu 1990 č.j. OP-054-25.11.90, ve věcech této smlouvy je oprávněn jednat a podepisovat: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D., náměstek ředitele pro vědu, výzkum a výuku (dále jen „instituce“)
and	a
xxxxx a place of work at 17.listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, Czech Republic (“Principal Investigator”).	xxxx s pracovištěm na adrese 17.listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, Česká republika (dále jen „hlavní zkoušející“)
WHEREAS, the Parties desire to modify the Clinical Trial Agreement with an effective date of 20 August 2018 (“Agreement”) for the clinical trial with Sponsor Drug product REX-001, encoded REX-001-004 entitled “The Efficacy and Safety of Intra-Arterial Administration of Rexmyelocel-T to treat Critical Limb Ischemia in Subjects with Diabetes Mellitus: Two Pivotal, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Adaptive Trials (“Protocol”) to be conducted at Institution (“Trial”) to involve patients participating in the Trial (“Trial Subjects”).	VZHLEDEM K TOMU, že se smluvní strany rozhodly upravit Smlouvu o provedení klinického hodnocení s datem účinnosti 20. srpna 2018 (dále jen “Smlouva”) pro klinické hodnocení s hodnoceným léčivým přípravkem zadavatele REX-001, s číslem protokolu REX-001-004 nazvané „Účinnost a bezpečnost intraarteriálního podání přípravku Rexmyelocel-T k léčbě kritické končetinové ischemie u subjektů s diabetes mellitus: dvě pivotní, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená, adaptivní klinická hodnocení s paralelními skupinami” („protokol“), které se bude provádět v instituci a bude zahrnovat subjekty klinického hodnocení („klinické hodnocení“).

Confidential

<p>WHEREAS, in accordance with Section 24 (Entire Agreement) of the Agreement, the Parties desire to modify the specific language and hence agree to the following modifications to the Agreement:</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že se smluvní strany rozhodly v souladu s čl. 24. Smlouvy upravit konkrétní text, souhlasí proto s následující úpravou Smlouvy:</p>
<p>1. The Attachment B (Research Grant Payment Terms) and Attachment D (Financial Arrangements Worksheet) to the Agreement are deleted in its entirety and replaced with Attachment B (Research Grant Payment Terms) and Attachment C (Financial Arrangements Worksheet) as attached to this Amendment to reflect the additional costs due to the Amended Protocol, said costs will be effective to the date of the EC and regulatory authority approval of Amended Protocol in accordance with the Applicable Law. Further are added to the Financial Arrangements Worksheet additional costs for study materials for the site.</p>	<p>1. Příloha B (Podmínky platby výzkumného grantu) a Příloha D (Pracovní výkaz výzkumného grantu) Smlouvy jsou v celém rozsahu odstraněny a nahrazeny přílohou B (Podmínky platby výzkumného grantu) a přílohou C (Výkaz finančního ujednání) jak je přiložena k tomuto dodatku, aby zohlednila dodatečné náklady spojené se změnou Protokolu, tyto náklady budou účinné k datu schválení EK a SUKL změněného Protokolu v souladu s platnými zákony. Dále jsou do Výkazu finančního ujednání přidány dodatečné náklady na studijní materiály centra.</p>
<p>2. Defined terms used in this Amendment and not defined herein will have the same meanings assigned such terms in the Agreement.</p>	<p>2. Pojmy použité v tomto dodatku, které zde nejsou definovány, budou mít stejný význam jak je definován ve smlouvě.</p>
<p>3. All other provisions of the Agreement shall remain unaltered and given full force and effect.</p>	<p>3. Všechny ostatní ustanovení smlouvy zůstávají nezměněny a plně platnosti.</p>
<p>4. Sponsor and CRO acknowledge that this Amendment will be published in Agreement Registry together with the original Agreement in accordance to Act. No, 340/2015 Coll., on specific conditions for effectiveness of certain contracts (Act on Agreement Registry) as amended (Act on Agreement Registry) with effectiveness of 1 July 2016 and with signature of this Amendment Sponsor and CRO agree with publishing of all information included in this Amendment in Agreement Registry, exclusive information which cannot be provided according to the regulation governing free access to information.</p>	<p>4. Zadavatel a CRO berou na vědomí, že dodatek bude zveřejněn v registru smluv společně se Smlouvou v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv (zákon o registru smluv), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o registru smluv“), který nabyl účinnosti 1. 7. 2016, a podpisem tohoto Dodatku vyslovují souhlas se zveřejněním všech údajů v registru smluv uvedených v Dodatku, vyjma informací, které nelze poskytnout při postupu podle předpisů upravujících svobodný přístup k informacím.</p>
<p>5. Prior the publishing, the Sponsor and CRO shall also have the opportunity to identify any provisions of the Agreement and the Amendment which are deemed to be sensitive information and therefore as trade secrets under applicable law. Institution will insert updated version of this Agreement and Amendment into the Agreement Registry in accordance to the Act on Agreement Registry.</p>	<p>5. Před zveřejněním bude mít Zadavatel/CRO též příležitost identifikovat veškerá ustanovení Smlouvy a dodatku, jež jsou podle příslušných zákonů považována za informace citlivého charakteru, a proto za obchodní tajemství. Instituce vloží upravenou verzi této Smlouvy a dodatku do registru smluv v souladu se zákonem o registru smluv</p>

Confidential

6. This Amendment shall enter into force on the date of its signature by all Contracting Parties and shall be effective on the date of publishing in Agreement Registry.	6. Tento dodatek nabývá platnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami a účinnosti dnem zveřejnění v registru smluv
7. This Amendment is drawn in the counterparts in Czech and English language. In case of any discrepancy between the language version the Czech version shall prevail.	7. Tento dodatek je sepsán ve dvou vyhotoveních v českém a anglickém jazyce. V případě rozporu obou jazykových verzí je rozhodující české znění dodatku.
[SIGNATURE PAGE FOLLOWS]	[NÁSLEDUJE STRANA S PODPISY]

Agreed to and accepted:

CRO

Signature

Printed Name

Title

Date

Souhlasí a akceptuje:

INSTITUTION

Signature

doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D.

Printed Name

Deputy director for research, science and
education

Title

Date

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Signature

XXXXX

Printed Name

Principal Investigator

Title

Date

Attachment B	Příloha B
RESEARCH GRANT PAYMENT TERMS	PODMÍNKY PLATBY VÝZKUMNÉHO GRANTU
<p>B-1. <u>General Terms.</u> Institution (“Payee”) will be paid the per patient grant amount as outlined on Attachment C (Research Grant Worksheet) per Trial Subject properly enrolled in the Trial. This amount constitutes the full compensation for the work to be completed by the Principal Investigator including all work and care specified in the Protocol for the Trial, along with all overhead and administrative services. No compensation will be available for Trial Subjects enrolled or continuing in the Trial in violation of the Protocol.</p>	<p>B-1. <u>Obecné podmínky.</u> Instituci („Příjemce platby“) bude uhrazena finanční částka podle počtu pacientů, jak je uvedeno v příloze C (Výkaz práce výzkumného grantu), za každý subjekt klinického hodnocení řádně zařazený do klinického hodnocení. Tato částka představuje odměnu za práci vykonanou Hlavním zkoušejícím včetně veškeré práce a péče uvedené v protokolu tohoto klinického hodnocení a všech režijních a administrativních nákladů. Odměna nebude poskytnuta za subjekty klinického hodnocení, které byly zařazený do klinického hodnocení nebo v něm pokračují v případě porušení protokolu.</p>
<p>B-2. <u>Payment Terms.</u> Research grant payments for each Trial Subject will be made in Euro quarterly and based on approval of invoices submitted. Invoices will be issued by Payee upon supporting documentation delivered by INC Research. Payments will be made in accordance with CRFs submitted and monitored, and with Attachment C (Research Grant Worksheet). Monitoring will occur approximately every every 2 months during the enrollment period and every 3 months during the FU period based on site enrollment and completion of data entry. Invoices will be paid by INC Research within 45 (fortyfive) days of invoice issue date.</p>	<p>B-2. <u>Platební podmínky.</u> Platby výzkumného grantu za každý subjekt klinického hodnocení budou provedeny v Euro čtvrtletně na základě schválení předložených faktur. Faktury budou vystaveny Příjemcem platby na základě podkladů obdržných od společnosti INC Research. Platby budou provedeny v souladu s předloženými a sledovanými CRF a v souladu s Přílohou C („Rozpis výzkumného grantu“). Monitorování bude probíhat přibližně jednou za dva měsíce v průběhu náborové fáze a každé tři měsíce v průběhu FU fáze. podle náboru subjektů v příslušném centru a zadání dat. Faktury budou uhrazeny společností INC Research ve lhůtě 45 (čtyřicetipět) dnů od data vystavení faktury.</p>
<p>B-3. <u>Pass-through payments from Sponsor.</u> Payments due under this Agreement are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by INC Research from Sponsor. INC Research shall have no liability for any failure to make payments if required funding is not provided to INC Research in advance by Sponsor.</p>	<p>B-3. <u>Přefakturované platby od zadavatele.</u> Platby podle této smlouvy jsou přefakturované platby od zadavatele, které budou odeslány poté, co společnost INC Research obdrží tyto platby od zadavatele. Společnost INC Research nenesé žádnou odpovědnost za jakékoli neprovedení platby v případě, že společnosti INC Research nebudou potřebné finanční prostředky předem poskytnuty zadavatelem.</p>

<p>B-4. <u>Non-Procedural Costs.</u> Payee will be paid for additional non-procedural costs that are pre-approved by Sponsor, as set forth in Attachment C. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice to Sponsor or its designee with documentation and receipts substantiating agreed-upon pass-through expenses. Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced only in the amount actually incurred with no mark-up, up to the maximum amounts shown in Attachment C.</p>	<p>B-4. <u>Jiné náklady.</u> Příjemci platby budou hrazeny další náklady nesouvisející s postupy, které zadavatel předem schválil, jak je uvedeno v příloze C. Tyto náklady budou hrazeny na základě faktury se seznamem jednotlivých položek, kterou Příjemce platby odešle zadavateli nebo jím určenému zástupci spolu s doklady a účtenkami dokládajícími dohodnuté, uskutečněné výdaje. Veškeré uskutečněné výdaje nesouvisející s postupy klinického hodnocení budou fakturovány pouze ve skutečné výši bez navýšení na maximální částku uvedenou v příloze C.</p>
<p>B-5. <u>Final Payment.</u> At the conclusion of the Trial, all CRFs and Trial-related documents will be promptly made available for Sponsor review. The final payment will be paid once: all CRFs have been completed and received; data queries have been satisfied; all Sponsor Drug is returned; and all close out issues are resolved and procedures completed, including final IEC notification. All queries must be resolved within five (5) days of receipt by Payee any time during the Trial. Sponsor or its designee will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any. Payee will promptly reimburse Sponsor amounts overpaid within thirty (30) days of notification by Sponsor or designee.</p>	<p>B-5. <u>Konečná platba.</u> Ke konci klinického hodnocení budou všechny CRF a všechny dokumenty související s klinickým hodnocením poskytnuty zadavateli k posouzení. Konečná platba bude provedena, jakmile: budou vyplněny a předány všechny CRF, budou doplněna všechna data, vrácen všechen hodnocený léčivý přípravek, vyřešeny všechny záležitosti v souvislosti s uzavřením klinického hodnocení a dokončeny všechny postupy včetně závěrečného oznámení NEK. Všechny dotazy musí být zodpovězeny do pěti (5) dní od data jejich doručení Příjemci platby kdykoli během klinického hodnocení. Zadavatel nebo jím určený zástupce provedou konečné vyúčtování všech k aktuálnímu datu provedených plateb a dlužných částek a Příjemci platby okamžitě uhradí částky, které zbývá zaplatit, pokud takové jsou. Příjemce platby vrátí zadavateli přeplacené částky do třiceti (30) dní od doručení upozornění od zadavatele nebo jeho zástupce.</p>
<p>B-6. <u>Taxes.</u></p>	<p>B-6. Daně.</p>
<p>(1) Payments shown in the Research Grant Worksheet do not include Value Added Tax (VAT). If the Payee is VAT registered, and if VAT is required under the applicable legal regulations, VAT should be added and shown on the invoice by the Payee at the applicable VAT rate. If VAT reverse charge mechanism applies under the applicable</p>	<p>(1) Platby uvedené v Rozpisu výzkumného grantu nezahrnují daň z přidané hodnoty (DPH). Pokud je Příjemce platby plátcem DPH a pokud je DPH požadováno podle platných právních předpisů, Příjemce platby musí DPH včetně příslušné sazby uvést na faktuře v příslušné výši. Pokud se podle platných právních předpisů uplatňuje</p>

<p>legal regulations, payee will not add VAT to the invoice.</p>	<p>používání mechanismu přenesení daňové povinnosti, Příjemce platby na fakturu DPH neuvede.</p>
<p>(2) Payee acknowledges and agrees that it is solely responsible for the payment of any and all contributions and taxes imposed by any applicable authority with respect to or measured by compensation paid to Payee under this Agreement. INC Research or Sponsor will not be responsible for the withholding or payment of any such required contributions or taxes. Payee accepts full responsibility for reporting all payments received, under this agreement, to the relevant taxation authorities as required by local regulations.</p>	<p>(2) Příjemce platby bere na vědomí a souhlasí s tím, že je výhradně zodpovědný za zaplacení všech poplatků a daní vyžadovaných příslušným orgánem s ohledem na kompenzace zaplacené Příjemci platby podle této smlouvy. Společnost INC Research ani zadavatel nebudou zodpovídat za srážky nebo platby jakýchkoli takových vyžadovaných poplatků nebo daní. Příjemce přijímá plnou odpovědnost za přiznání všech plateb obdržných v rámci této smlouvy příslušným daňovým orgánům podle místních předpisů.</p>
<p>B-7. <u>Screen Failures.</u> A Screen Failure is a consented Trial Subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial. Screen Failures will be reimbursed, if at all, as outlined in Attachment C, based on work completed pursuant to the Protocol.</p>	<p>B-7. <u>Nevhodný subjekt.</u> Nevhodný subjekt je subjekt, který souhlasil s účastí v klinickém hodnocení, ale nesplnil kritéria základního vyšetření. Nelze ho tedy zařadit do klinického hodnocení. Za nevhodné subjekty mohou být uhrazeny náklady dle přílohy C, a to na základě práce vykonané podle protokolu.</p>
<p>B-8. <u>Necessary Procedures.</u> Payee will be reimbursed for valid necessary visits and procedures. Payment for any necessary procedure due to patient safety will be reimbursed at the agreed upon unit cost in the budget, or if there is no such unit cost in the budget, at the appropriate unit cost pre-approved by Sponsor or INC Research in writing, and will require a separate invoice with documentation for the medical necessity of the procedure. Where practicable, Sponsor's or INC Research's prior written consent will be obtained, unless it will compromise the integrity of the Trial or affect Trial Subject safety, in which case Sponsor will be notified as soon as practicable after the fact.</p>	<p>B-8. <u>Nutné postupy.</u> Příjemci platby budou hrazeny náklady na odůvodněné nutné návštěvy a postupy. Jakýkoli nutný postup kvůli bezpečnosti pacienta bude hrazen v souladu s dohodnutými jednotkovými náklady v rozpočtu nebo, pokud v rozpočtu neexistuje jednotková sazba, v přiměřené jednotkové sazbě předem schválené písemnou formou zadavatelem nebo společností INC Research a to po předložení samostatné faktury s dokumentací dokládající lékařskou nezbytnost těchto výkonů. Bude-li to proveditelné, od zadavatele nebo INC Research bude získán předběžný písemný souhlas, pokud to nebude narušovat integritu klinického hodnocení nebo ovlivňovat bezpečnost subjektu klinického hodnocení, přičemž zadavatel bude informován co možná nejdříve po této skutečnosti.</p>

<p>The Sponsor will reimburse Institution with one-off non-refundable startup fee for preparing of the Trial in accordance to the Attachment C based on an invoice issued upon Agreement signature.</p> <p>The Sponsor will reimburse Institution with one-off non-refundable archiving fee in accordance to applicable legislation and the Attachment C for the duration of 15 years at the Institution based on an invoice issued by the Institution after the Trial termination.</p>	<p>Zadavatel uhradí jednorázový nevratný start-up poplatek za přípravu klinického hodnocení dle přílohy C, a to na základě faktury vystavené institucí po podpisu této smlouvy.</p> <p>Zadavatel uhradí jednorázový nevratný archivační poplatek za archivaci studijní dokumentace v souladu s příslušnými právními předpisy po dobu 15 let v instituci dle přílohy C, a to na základě faktury vystavené institucí po ukončení klinického hodnocení.</p>
B-9. <u>Payee</u> . The research grant payments will be made to the following payee and address:	B-9. <u>Příjemce</u> . Platby výzkumného grantu budou provedeny na tohoto příjemce a adresu:
<p>Payee Name: University Hospital Ostrava Payee Address: 17.listopadu 1790, 708 52 Ostrava Poruba, Czech Republic Payee Tax Identification Number: CZ00843989</p>	<p>Jméno příjemce: Fakultní nemocnice Ostrava Adresa příjemce: 17.listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, Česká republika Daňové identifikační číslo příjemce: CZ00843989</p>
<p><u>Payee Bank Account Details:</u> Bank Name: Česká národní banka Bank Address: Na Příkopě 28, 115 03 Praha 1 Bank Account Number: 66332761/0710 IBAN Number: CZ59 0710 0000 0000 6633 2761 SWIFT Code: CNBACZPP Email address for remittance information: xxxxx@fno.cz</p> <p>In case of changes in the Payee's bank account details, Payee is obliged to inform INC Research in writing, but no amendment to this Agreement shall be required.</p>	<p>Bankovní údaje Příjemce platby: Název banky: Česká národní banka Adresa banky: Na Příkopě 28, 115 03 Praha 1 Číslo bankovního účtu: 66332761/0710 IBAN: CZ59 0710 0000 0000 6633 2761 SWIFT: CNBACZPP Emailová adresa pro informace o úhradách: xxxxx@fno.cz</p> <p>V případě změny bankovních údajů Příjemce platby je příjemce povinen písemně informovat společnost INC Research, avšak není nutné uzavírat dodatek k této smlouvě.</p>
B-10. <u>Invoices</u> . All invoices must be issued and forwarded to the following as instructed:	B-10. <u>Faktury</u> . Všechny faktury musí být vystaveny na a zaslány na toto oddělení podle příslušných pokynů:
Attn. Grants Department	K rukám: Grants Department (Oddělení grantů)
INC RESEARCH UK LIMITED	INC RESEARCH UK LIMITED
Farnborough Business Park	Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road	1 Pinehurst Road
Farnborough	Farnborough
Hants	Hants
GU14 7BF, UK	GU14 7BF, Spojené království
Re: Project Code 1006916	Věc: Kód projektu 1006916
VAT: GB806650142	DIČ: GB806650142
E-mail:	E-mail:

xxxxxx	xxxx
Fax: +44 127 635 743	Fax: xxxxxx
Each invoice must contain: (1) Sponsor name, (2) Protocol number, (3) Project code, (4) a summary of the reimbursement to be made in compliance with the Research Grant Worksheet, and (5) if the Payee is VAT registered, the VAT Registration Number, (6) if VAT reverse charge mechanism applies, the note "VAT reverse charge applicable".	Každá faktura musí obsahovat: (1) jméno zadavatele, (2) číslo protokolu, (3) kód projektu, (4) přehled úhrad k proplacení podle Rozpisu výzkumného grantu a (5) pokud je Příjemce platby plátcem DPH, také DIČ pro účely DPH, (6) pokud dochází k používání mechanismu přenesení daňové povinnosti, tak je nutné přidat poznámku „VAT reverse charge applicable“ [tzn. „Dochází k uplatňování mechanismu přenesení daňové povinnosti“].
Payee waives its right to receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation. Any invoices submitted by the Payee more than 45 days after the database lock will not be reimbursed. The payments specified in the Attachment C represent the sole form of the financial settlement between the parties. No separate Agreement for remuneration for this Trial between Sponsor/INC Research and Principal Investigator has been concluded. The remuneration will be split between the Institution and Principal Investigator and his Research Team after deduction of the costs in accordance to Institution internal regulations.	Příjemce platby se zříká svého práva na úhradu uskutečněných nákladů, pokud nepředloží kopie skutečných faktur nebo jiné doklady jasně dosvědčující, že výdaje jsou skutečné, přiměřené a ověřitelné ve výši předložené k proplacení. Veškeré faktury předložené Příjemcem platby více než 45 dní po uzamčení databáze nebudou proplaceny. Platby odměny uvedené v příloze C představují jediný a výlučný způsob finančního vypořádání mezi smluvními stranami. Zadavatel/INC Research tímto prohlašují, že neuzavřeli s hlavním zkoušejícím separátní smlouvu na odměnu za provedení klinického hodnocení. Odměna bude mezi institucí a hlavního zkoušejícího a jeho výzkumný tým rozdělena po odečtení nákladů podle vnitřních předpisů instituce.

ATTACHMENT C	PŘÍLOHA C
FINANCIAL ARRANGEMENTS	PRACOVNÍ VÝKAZ VÝZKUMNÉHO

WORKSHEET	GRANTU
------------------	---------------

XXXXX