

PREAMBLE:

WHEREAS, the parties wish to revise section 7.3 of the Agreement in accordance with the Protocol;

WHEREAS, the parties wish to add section 2 d) to address the reimbursement of additional therapies for the Study to the Provider;

WHEREAS, the parties wish to revise the Fee and Payment Schedule, Attachment 1 to the Agreement in order to adjust the clause entitled "Patient Travel Reimbursement";

WHEREAS, the parties agree that for the purposes of efficient payment administration they will completely replace the contents of Attachment 1 with the relevant updated contents;

WHEREAS, in order to introduce such revisions to the Agreement, the parties have agreed to enter into this Amendment.

NOW, THEREFORE, in consideration of the terms and conditions set forth herein, the parties agree as follows:

1. Section 7.3 of the Agreement shall be revised and read as follows:

"7.3. Record Keeping

The Provider and the Investigator shall maintain accurate, complete and current records of all Study Data, including the Case Report Forms (or equivalent electronic data), relevant source documents and any other essential documents or materials as required by the Protocol, the Applicable Regulatory Requirements and PSI's and the Sponsor's instructions (collectively the "**Records**"). The Provider and the Investigator shall keep all the Records in a safe and secure location until at least two (2) years after the last approval of a marketing application in an ICH region; until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region, or at least two (2) years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the Study Drug if they are

PREAMBULE:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si strany přejí revidovat odstavec 7.3 Smlouvy v souladu s Protokolem;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si strany přejí přidat odstavec 2 d) pro vyřešení úhrady dodatečných terapií pro účely Studie Poskytovateli;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si strany přejí revidovat Rozpis plateb stanovený v Příloze 1 ke Smlouvě za účelem úpravy ustanovení s názvem „Cestovní náhrady pacientům“;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE strany souhlasí s tím, aby obsah Přílohy 1 byl zcela nahrazen relevantním aktualizovaným obsahem za účelem efektivní úhrady plateb;

VZHLEDEM K TOMU, že se strany dohodly na uzavření tohoto Dodatku s cílem začlenit uvedené revize do této Smlouvy.

SE NYNÍ PROTO strany při zvážení podmínek stanovených tímto Dodatkem dohodly následovně:

1. Odstavec 7.3 Smlouvy se tímto reviduje a má následující znění:

„7.3. Záznamy

Poskytovatel a Hlavní zkoušející povedou přesné, úplné a aktuální záznamy o všech Studijních údajích, které budou zahrnovat Záznamy subjektů hodnocení (nebo odpovídající údaje v elektronické podobě), příslušné zdrojové dokumenty a jakékoli další nezbytné dokumenty nebo materiály dle požadavků Protokolu, Platných regulačních požadavků a pokynů PSI a Zadavatele (dále jen „**Záznamy**“). Poskytovatel a Hlavní zkoušející uchovávají všechny Záznamy na zabezpečeném místě nejméně dva (2) roky po posledním schválení žádosti o registraci v regionu ICH; do doby, dokud v regionu ICH nebudou žádné nevyřízené nebo zamýšlené žádosti o registraci, nebo dokud neuplynou nejméně dva (2) roky od formálního přerušení klinického vývoje Studijního léku, pokud budou o těchto skutečnostech

notified of these facts properly in advance by the Sponsor or PSI, or twenty-five (25) years from the end of the Study, whichever occurs last. The Provider will keep all the records for 5 years free of charge in compliance with Act No. 378/2007 Coll. and for another 20 years for a fee as specified in Annex 1. The parties agree that the Sponsor will notify the Provider 6 month prior to the end of paid record keeping period if it insists on further archiving Records and that it will pay for the related costs. If the Sponsor does not instruct the Provider within the above-mentioned period on how to deal with the Records and does not pay for further archiving, the Provider will be deemed authorized to destroy the Records. Upon Sponsor's request, the Provider and Investigator will assist the Sponsor in shipping the Records to another facility for storage, at the Sponsor's reasonable expense."

2. Agreement shall be amended to remove Section 1.4 b) and add Section 2 d), subject to the following:

"2 d) The Provider may use the additional therapy from its own stock in accordance with the Protocol, and PSI or the Sponsor, directly or through their vendor (s), shall reimburse the Provider the costs regards the purchase of such additional support therapy, without adding any markup, upon presentation of supporting documents, if applicable."

3. The Fee and Payment Schedule under Attachment 1 to the Agreement shall be replaced in its entirety by the "Revised Fee and Payment Schedule" as annexed to this Amendment.

4. This Amendment shall be considered effective as of the date of its publication on the Contracts Register.

5. The parties acknowledge that Act No. 340/2015 Coll., on the Contract Register obliges the Provider to publish this Amendment, the Agreement and any other amendments to the Agreement (the "**Documents**"). PSI shall prepare a machine-readable electronic format of

Zadavatelem nebo PSI řádně v předstihu informování, nebo dokud neuplyne dvacet pět (25) let od ukončení Studie, podle toho, která z těchto událostí nastane později. Poskytovatel provede bezplatnou archivaci 5 let v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb. a na dalších 20 let provede zpoplatněnou archivaci v souladu s Přílohou 1. Strany souhlasí, že Zadavatel v předstihu 6 měsíců od konce zpoplatněné archivace oznámí Poskytovateli, zda trvá na další archivaci a že uhradí náklady s tím spojené. V případě, že Zadavatel ve shora uvedené lhůtě nesdělí, jak má být naloženo se Záznamy ani nezaplatí další částku na archivaci, má se za to, že je Poskytovatel oprávněn k likvidaci Záznamů. Pokud o to Zadavatel požádá, poskytnou Poskytovatel a Hlavní zkoušející Zadavateli součinnost při odesílání Záznamů do jiného zařízení k uložení na přiměřené náklady Zadavatele.

2. Smlouva se mění odstraněním odstavce 1.4 b) a přidáním odstavce 2 písm. d) s následujícím zněním:

"2 d) Poskytovatel může v případě potřeby použít dodatečnou terapii ze svých vlastních zásob v souladu s Protokolem a společnost PSI nebo Zadavatel, přímo či prostřednictvím svých dodavatelů, uhradí Poskytovateli náklady spojené s nákupem takové doplňkové podpůrné terapie, a to bez přidání marže po předložení příslušných dokumentů."

3. Rozpis plateb v Příloze 1 ke Smlouvě byl zcela nahrazen „Revidovaným rozpisem plateb“ připojeným k tomuto Dodatku.

4. Tento dodatek se považuje za účinný ke dni svého uveřejnění v Registru smluv.

5. Smluvní strany berou na vědomí, že Poskytovatel je povinen uveřejnit tento Dodatek, Smlouvu a jakékoli další dodatky ke Smlouvě v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv („**Dokumenty**“). Společnost PSI připraví strojově čitelné verze Dokumentů se zvýrazněnými

the Documents which will highlight sensitive information in compliance with Section 3 Subsection 1 of the Act on the Contract Register and send them to the Provider for blinding out and publication. Once the Provider publishes the Documents, the Provider shall inform PSI of the publication via the PSI data box with identifier: **gw5vnbb** and by email sent to: [REDACTED] The Act on the Contract Register also obliges the Provider to publish the estimated value of the Agreement as amended by the Amendment. The parties agree that this amount shall be defined as EUR 55,834.62.

6. Capitalized terms used but not re-defined in this Amendment shall have the same meaning as they have in the Agreement.

7. This Amendment has been made in Czech and English versions whereas the Czech version will prevail.

8. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms of the Agreement shall remain in full force and effect.

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW]

citlivými údaji v souladu s ustanovením § 3 odst. 1 zákona o registru smluv a zašle je Poskytovateli k zaslepení a uveřejnění. Poskytovatel bude společnost PSI informovat o uveřejnění Dokumentů prostřednictvím datové schránky společnosti PSI s identifikátorem: **gw5vnbb** a emailové adresy: [REDACTED] Poskytovatel je povinen na základě zákona o registru smluv rovněž uveřejnit předpokládané celkové finanční plnění poskytnuté na základě Smlouvy ve znění tohoto Dodatku. Smluvní strany se dohodly, že jde o částku 55.834,62 Euro.

6. Výrazy s velkým počátečním písmenem použité v tomto Dodatku, které však nejsou redefinovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.

7. Tento Dodatek je vyhotoven v českém jazykovém znění a v anglickém jazykovém znění, přičemž přednost má české jazykové znění.

8. Tento Dodatek je součástí Smlouvy a připojuje se k ní jako její příloha. S výjimkou ustanovení tohoto Dodatku zůstávají v plné platnosti veškeré podmínky stanovené Smlouvou.

[NÁSLEDUJE PODPISOVÁ STRANA]

This Amendment has been executed in three originals, one for each party.

Tento Dodatek byl vypracován ve třech vyhotoveních, z nichž každá strana obdrží jedno vyhotovení.

The Provider | Poskytovatel: **Fakultní nemocnice Hradec Králové** (University Hospital Hradec Králové)

Name | Jméno: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.

Title | Pozice: Director/Ředitel

Dated | Datum: 23. 11. 2020

The Investigator | Hlavní zkoušející: [REDACTED]

Name | Jméno: [REDACTED]

Dated | Datum: 19. 11. 2020

PSI: **PSI CRO Czech Republic s.r.o.**

Name | Jméno: [REDACTED]

Title | Pozice: Country Manager, by Power of Attorney/na základě plné moci

Name | Jméno: [REDACTED]

Title | Pozice: by Power of Attorney/na základě plné moci

Dated | Datum: 6. 11. 2020

Annex 1 to Amendment #1 to Clinical Study Agreement

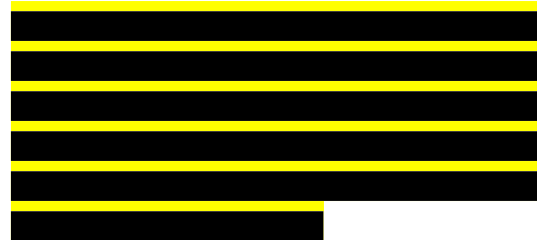
Revised Fee and Payment Schedule



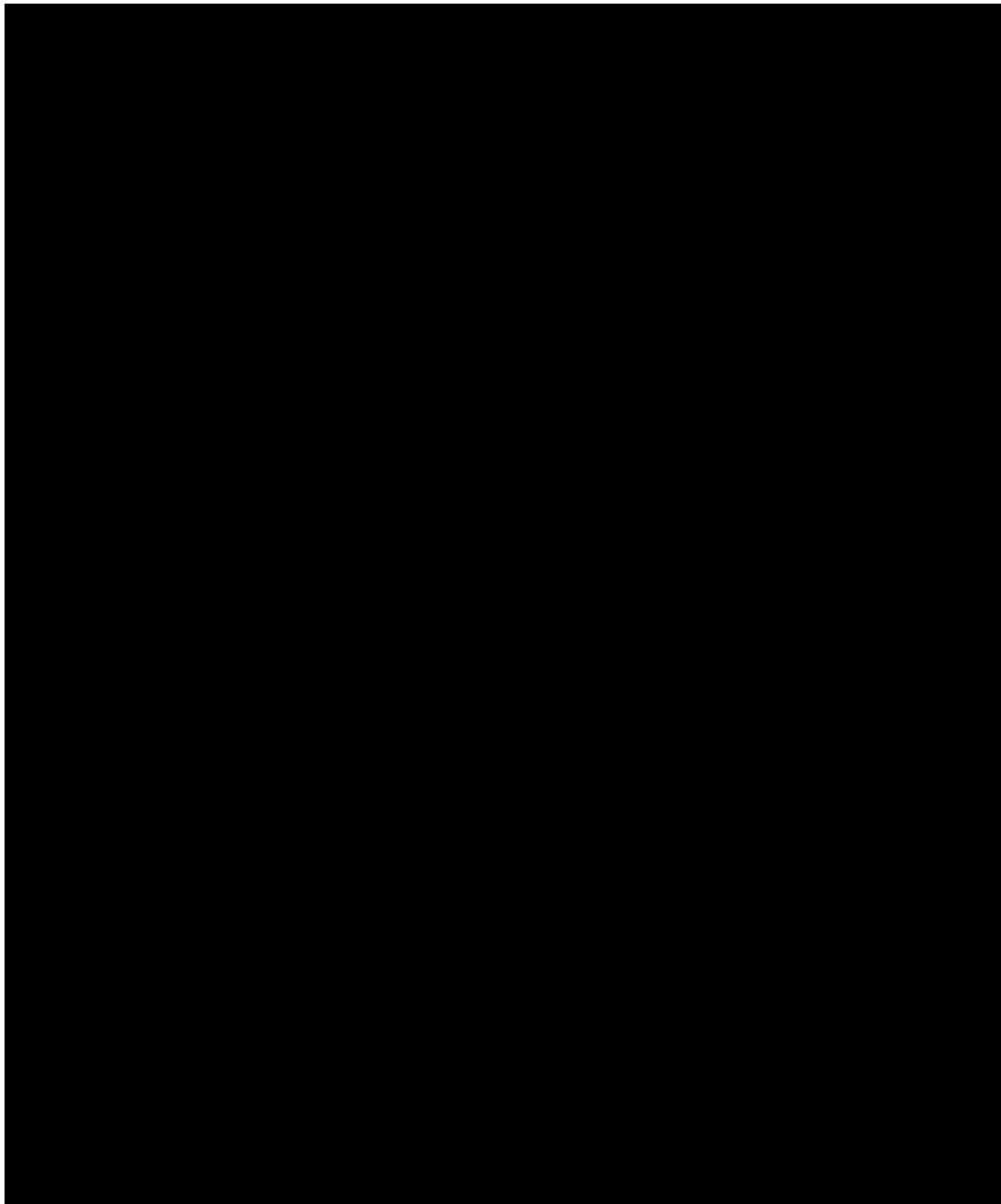
A table with 6 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

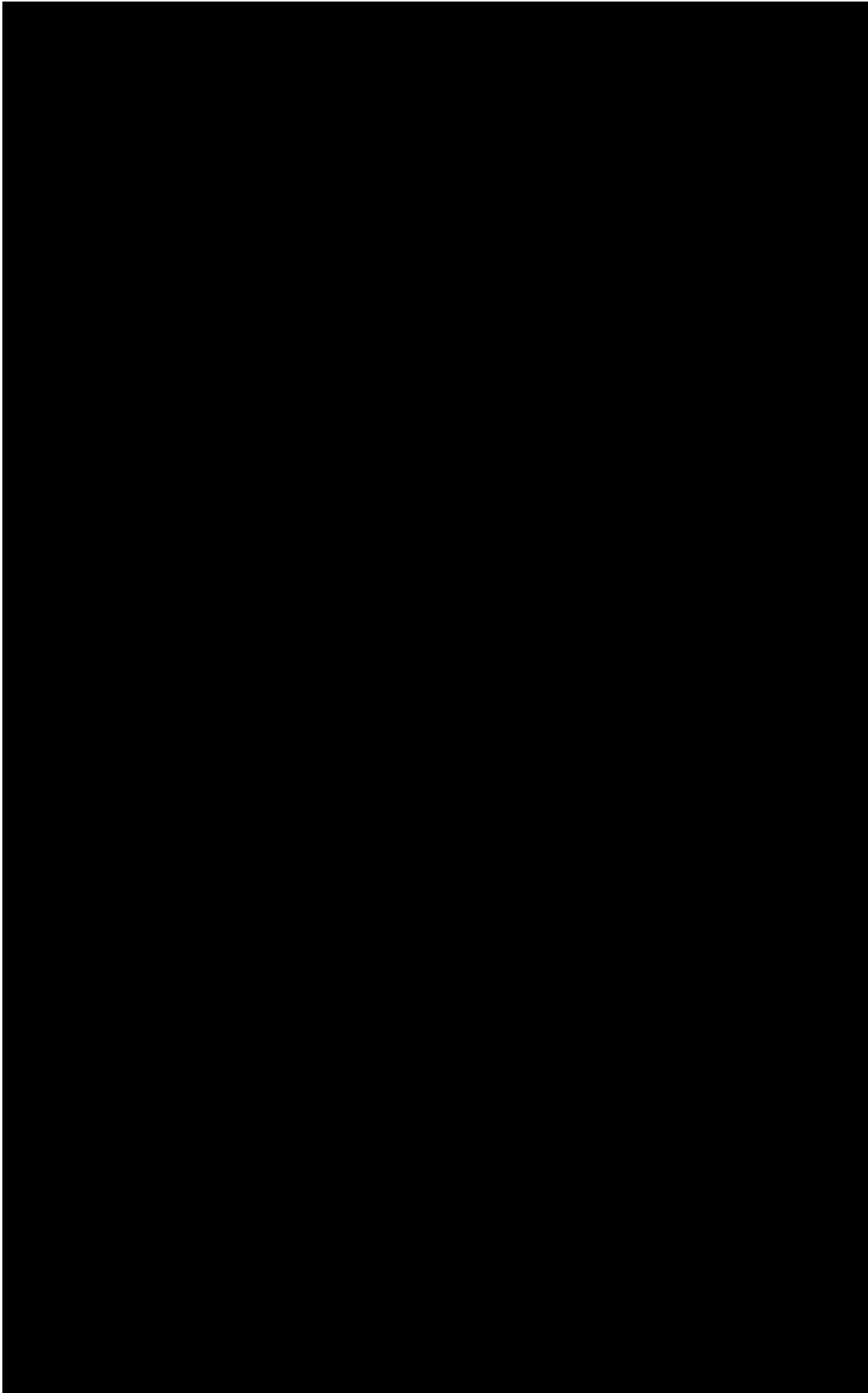
Příloha 1 k Dodatku #1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení

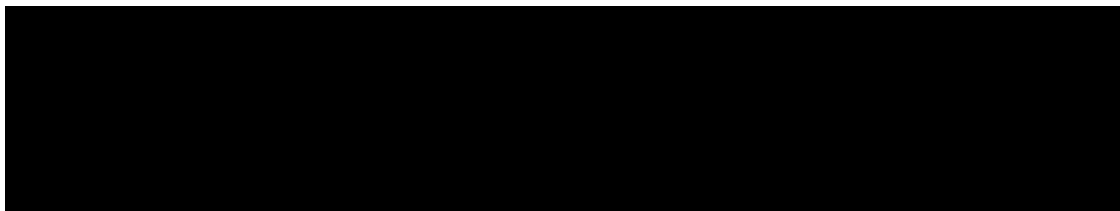
Revidovaný rozpis plateb



A table with 6 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.







All amounts specified in the fee table above are exclusive of VAT. VAT will be added on the day of the invoice issuance by the Provider pursuant to applicable laws.

“**Screen Failure**” shall mean a Study subject for whom the screening visit has been performed, including signing informed consent, but who does not meet eligibility criteria. Reimbursement for Screening Failures will be based on the total screening visit cost, as indicated in the table above, and at a ratio of [REDACTED]

[REDACTED] Subsequent Screen Failures are payable upon randomization of the [REDACTED] Study subjects, and further accordingly.

Patient Travel Reimbursement: PSI shall reimburse Study subjects’ reasonable travel expenses by public transport (taxi, train, bus) to and from the Provider, directly related to their participation in the Study for every visits to and from the facilities of the Provider directly related to visits completed in compliance with the Protocol by the flat fee of to a maximum of [REDACTED] per Study subject visit. If it is impossible to proceed in compliance with the preceding section due to reasons on the side of a Study Subject, PSI undertakes to pay a sum of [REDACTED] to the Provider which will be used for reimbursement of Study subjects’ reasonable travel expenses. This sum (the “**Fixed Sum**”) will be

Všechny částky uvedené v tabulce plateb výše jsou bez DPH. DPH bude připočtena v den fakturace Poskytovatelem v souladu s platnou legislativou.

Za „**Neúspěšný screening Subjektu hodnocení**“ se považuje Studijní subjekt, který absolvuje screeningovou návštěvu včetně podpisu informovaného souhlasu, který však nesplní kritéria pro zařazení do studie. Náklady na Neúspěšný screening Subjektu hodnocení budou uhrazeny na základě celkových nákladů na screeningovou návštěvu dle výše uvedené tabulky a v poměru [REDACTED]

[REDACTED] Další neúspěšné screeniny Subjektů hodnocení budou uhrazeny po randomizaci [REDACTED] a dalších Subjektů hodnocení

Cestovní náhrady pacientům: PSI uhradí Subjektům hodnocení veškeré přiměřené cestovní náklady související s jejich účastí ve Studii paušální částkou ve výši [REDACTED] za veřejnou dopravu (taxi, vlak, autobus) každou návštěvu do a z prostor Poskytovatele přímo související s návštěvami absolvovanými v souladu s Protokolem, a to až do maximální výše [REDACTED] za návštěvu Subjektu hodnocení. Pokud by z důvodů na straně Subjektu hodnocení nebylo možné postupovat podle předchozího odstavce, zavazuje se PSI vyplatit Poskytovateli paušální částku ve výši [REDACTED] na úhradu přiměřených cestovních výdajů Subjektům hodnocení. Paušální částka (dále

paid by PSI based on an invoice issued by the Provider after the execution of the Agreement. Under Sec. 36 (11) of Act No. 235/2004 Coll., On Value Added Tax, as amended, the Fixed Sum is not included in the VAT base. The Provider undertakes to reimburse the relevant Study Subjects for travel expenses after every visit of a Study Subject performed in compliance with the Protocol. The relevant Study Subjects will be reimbursed for travel expenses immediately after their visits based on the travel ticket or other evidence provided at the amount of [REDACTED]. After using three quarters of the Fixed Sum, the Provider is entitled to issue another invoice for the same amount as the previous invoice.

No payment for a visit or invoiceable item can be made without the relevant information being introduced in the CRF. In case, the invoiceable item is not part of the information to be entered in CRF (for example, Screen Failure, patient reimbursement costs, etc.), this invoiceable item will be paid according to the Agreement.

Archiving fee for archiving period exceeding 5 years: In accordance with section 7.3 of the Agreement PSI will pay for the period of additional archiving the fee of [REDACTED]. An invoice for this archiving fee will be issued after the Agreement execution. In case no subject is enrolled into the Study before its termination at the premises of the Provider, the Provider will refund this archiving fee in the full amount.

Investigational Medicinal Product: The Study Drug and alternatively the comparator and/or placebo will be supplied to the Provider by PSI or the Sponsor (hereinafter the "Investigational Medicinal Product"). The

jen "Paušál") bude ze strany PSI vyplacena na základě faktury vystavené Poskytovatelem po uzavření Smlouvy. Paušál se v souladu s § 36 odst. 11 zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, ve znění pozdějších předpisů, nezahrnuje do základu daně z přidané hodnoty. Poskytovatel se zavazuje proplácet příslušným Subjektům hodnocení cestovní výdaje, a to po každé návštěvě příslušného Subjektu hodnocení uskutečněné v souladu s Protokolem. Cestovní výdaje budou uhrazeny Subjektu hodnocení bezprostředně po uskutečnění návštěvy na základě předložené jízdenky či jiného obdobného dokladu a až do maximální výše [REDACTED]. Po vyčerpání tří čtvrtin Paušálu je Poskytovatel oprávněn vystavit další fakturu, a to ve stejné výši jako předchozí.

Za žádnou návštěvu nebo fakturovatelnou položku nesmí být uhrazena platba, pokud nebudou v CRF uvedeny patřičné informace. V případě, že nebude fakturovatelná položka součástí údajů vyplňovaných do CRF (například Neúspěšný screening Subjektu hodnocení, úhrada cestovních výdajů pacientům apod.), bude uhrazena v souladu s touto Smlouvou.

Poplatek za archivaci s dobou přesahující 5 let: V souladu s článkem 7.3 Smlouvy uhradí PSI za dodatečnou dobu archivace poplatek ve výši – [REDACTED]. Na tento archivační poplatek bude vystavena faktura po podpisu Smlouvy. V případě, že do Studie nebude u Poskytovatele před jejím ukončením zařazen žádný pacient, zavazuje se Poskytovatel vrátit PSI tento archivační poplatek v plné výši.

Hodnocený léčivý produkt: Studijní lék a případně komparátor a/nebo placebo dodá Poskytovateli zdarma PSI nebo Zadavatel (dále jen „Hodnocený léčivý přípravek“). Hodnocený léčivý přípravek bude dodáván

Investigational Medicinal Product will be delivered to the hospital pharmacy always in proper packaging suitable for the Investigational Medicinal Product and labelled in compliance with Section 19 (1) (e) of Regulation No. 226/2008 Coll., On Good Clinical Practice. Shipments will be made on Mondays-Fridays from 07:00 a.m. – 02:00 p.m. Upon mutual agreement of the Parties, the comparator and additional therapy may be provided by the Provider pharmacy and paid, based on an invoice.

PSI shall make the payments in EUR.

II. Invoicing and Payments

a) PSI shall send quarterly overviews to the Provider, setting out the amounts earned by the Provider, based on the Case Report Forms sections that have been completed by the Investigator; (2) IWRS (Interactive Web Response System) confirmations for Screen Failures; (3) Investigator's written confirmation (e-mail suffices) about performed additional visits/procedures as per Additional costs table. PSI's Study monitor will check all related data and source documentation during the following routine monitoring visit on site.

b) If the Provider agrees with the Quarterly Overview, the Provider shall issue an invoice for the amount indicated in the Quarterly Overview.

c) PSI shall make the payments within 30 days after issuance of an invoice. PSI shall be entitled to withhold the last payment until the Investigator has appropriately answered all data clarification requests and PSI has performed a closeout visit to the Provider.

III. Account Details

do nemocniční lékárny, vždy v řádně zabalených obalech určených pro hodnocení léčivý přípravek a označen v souladu s ustanovením paragrafu 19 odst. 1 písm. e) vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi. Dodávky se budou uskutečňovat v Po-Pá od 7.00 h do 14:00 h. Po vzájemné dohodě stran mohou být komparátory a dodatečnou terapii dodány prostřednictvím lékárny Poskytovatele a uhrazeny na základě faktury.

PSI bude provádět všechny platby v Eurech.

II. Fakturace a platby

a) PSI bude Poskytovateli zasílat čtvrtletní přehledy s uvedenými částkami zaslouženými Poskytovatelem na základě (1) oddílů Individuálních záznamů subjektů hodnocení vyplněných Hlavním zkoušejícím, (2) potvrzení o Neúspěšném screeningu Subjektu hodnocení z IWRS (Systém interaktivní webové odpovědi) a (3) písemného potvrzení Hlavního zkoušejícího (email postačuje) o vykonaných dodatečných návštěvách/procedurách dle tabulky Dalšíh nákladů. Studijní monitor PSI zkontroluje všechny související údaje a zdrojovou dokumentaci během pravidelných monitoračních návštěv ve studijním centru.

b) Pokud Poskytovatel schválí Čtvrtletní přehled, vystaví fakturu na částku uvedenou v Čtvrtletním přehledu.

c) PSI provede platbu během 30 dnů po vystavení faktury. PSI si vyhrazuje právo pozdržet poslední platbu, dokud Hlavní zkoušející řádně nezodpoví veškeré žádosti na objasnění údajů a PSI nevykoná závěrečnou návštěvu u Poskytovatele.

III. Informace k účtu

The Provider and the Investigator hereby instruct PSI to pay the entire compensation under this Agreement to the following bank account (or any other bank account subsequently notified to PSI).

In case of any changes to the bank account details of the Beneficiary (as this term is used in the table below), the Provider is obliged to notify PSI in writing of any such change. The contracting parties agree that in case of a change to the bank account details, not a change of the payee or state where the bank account is maintained, there shall be no need to execute any amendment hereto.

Poskytovatel a Hlavní zkoušející tímto určují, aby PSI zaplatila celou odměnu dle této Smlouvy na níže uvedený bankovní účet (či jiný bankovní účet sdělený PSI později).

Dojde-li ke změnám ohledně bankovního spojení Příjemce platby (jak je tento pojem užit v tabulce níže), je o tom Poskytovatel povinen písemně informovat PSI. Smluvní strany sjednávají, že pokud se bude jednat pouze o změnu bankovních údajů a nikoli o změnu v osobě příjemce plateb nebo o změnu státu, v němž je bankovní účet veden, nebude zapotřebí uzavírat dodatek.

Tax ID Number DIČ	CZ00179906
Method of Payment Způsob platby	Bank Transfer/Bankovním převodem
Beneficiary Name Jméno Příjemce platby	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Pro platy v EURECH/For payment in EUR	
Bank Name Název banky	Česká národní banka
Bank Address Adresa banky	Na Příkopě 28, 115 03, Praha 1
Bank Account Number Číslo účtu	34534-24639511/0710
IBAN	CZ93 0710 0345 3400 2463 9511
SWIFT BIC	CNBACZPP
Variable Symbol Variabilní symbol	Number of Invoice/Číslo faktury
Pro platy v Kč/For payment in CZK	
Bank Name Název banky	
Bank Address Adresa banky	
Bank Account Number Číslo účtu	
IBAN	
SWIFT BIC	
Variable Symbol Variabilní symbol	Number of Invoice/Číslo faktury