

AMENDMENT No. 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment to Clinical Trial Agreement, Protocol Number GLPG2737-CL-203 ("Amendment") is between

1. IQVIA RDS Czech Republic s.r.o, having a place of business at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Czech Republic, Identification number: 24768651, Tax identification number: CZ24768651, represented by Ing. Eva Falbrová, Managing Director ("**IQVIA**") and
2. Fakultní nemocnice Hradec Králové, having a place of business at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic, Identification number: 00179906, Tax identification number: CZ00179906, represented by prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c., director ("**Institution**") and
3. [REDACTED], having a workplace at Hemodialysis center, Fakultní nemocnice Hradec Králové ("**Investigator**") and is effective as of the date last signed below.

WITNESSETH:

WHEREAS, IQVIA and Fakultní nemocnice Hradec Králové and [REDACTED] are parties to an agreement entitled CLINICAL TRIAL AGREEMENT effective as of 2 March 2021 (the "Agreement"), and the parties desire to amend such Agreement;

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 A - Budget and Payment Schedule - Budget table is replaced and updated as follows:

The estimated value of financial payment under this Agreement Amendment shall be approximately CZK 1 200 000.

Visit table and Conditional Procedure table are entirely replaced by the following:

VISIT	AMOUNT (CZK)
Visit 1	[REDACTED]
Visit 2	[REDACTED]
Visit 3	[REDACTED]
Visit 4	[REDACTED]

DODATEK Č. 1 KE SMLouvĚ O PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento dodatek ke smlouvě o provádění klinického hodnocení, číslo protokolu GLPG2737-CL-203 (dále „Dodatek“) je uzavírán mezi

1. společností IQVIA RDS Czech Republic s.r.o, se sídlem Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Česká republika, Identifikační číslo: 24768651, Daňové identifikační číslo: CZ24768651, zastoupenou Ing. Evou Falbrovou, jednatelkou („dále „**IQVIA**“), a
2. Fakultní nemocnice Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, Identifikační číslo: 00179906, Daňové identifikační číslo: CZ00179906, zastoupené prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc., dr. h. c., ředitelem (dále „**Poskytovatel**“), a
3. [REDACTED] s adresou zaměstnání: Hemodialyzační středisko Fakultní nemocnice Hradec Králové (dále „**Zkoušející lékař**“), s účinností k datu posledního podpisu níže.

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

VZHLEDEM K TOMU, že společnost IQVIA a Fakultní nemocnice Hradec Králové a [REDACTED] jsou stranami smlouvy nazvané SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ účinné od 2. března 2021 (dále jen „Smlouva“), kterou si přejí změnit.

NYNÍ PROTO jako protiplnění za vzájemné závazky a přísliby uvedené v této Smlouvě a další řádná a hodnotná protiplnění, jejichž přijetí a dostatečnost je tímto potvrzena, se smluvní strany dohodly na změně Smlouvy takto:

1. Příloha A – Rozpočet a rozpis plateb – Tabulka s rozpočtem se nahrazuje a aktualizuje takto:

Předpokládaná hodnota finančního plnění poskytnutého dle tohoto dodatku smlouvy je přibližně ve výši 1 200 000 Kč.

Tabulka návštěv a tabulka podmíněných úkonů se zcela nahrazují následujícími tabulkami:

NÁVŠTĚVA	ČÁSTKA (Kč)
1. návštěva	[REDACTED]
2. návštěva	[REDACTED]
3. návštěva	[REDACTED]
4. návštěva	[REDACTED]

Visit 5			5. návštěva		
Visit 6			6. návštěva		
Visit 7			7. návštěva		
Visit 8			8. návštěva		
Visit 9			9. návštěva		
Visit 10			10. návštěva		
Visit 11			11. návštěva		
Visit 12			12. návštěva		
Visit 13			13. návštěva		
Visit 14 / End of Study Treatment			14. návštěva / ukončení hodnocené léčby		
Visit 14 / End of Study Assessment			14. návštěva / závěrečné vyšetření		
Visit 15 / End of Study Double Blind Period*			15. návštěva / ukončení klinického hodnocení ve dvojitě zaslepené fázi*		
Visit 15 / Roll over*			15. návštěva / převedení na otevřenou léčbu*		
Visit 16			16. návštěva		
Visit 17			17. návštěva		
Visit 18			18. návštěva		
Visit 19			19. návštěva		
Visit 20			20. návštěva		
Visit 21			21. návštěva		
Visit 22			22. návštěva		
Visit 23 / End of Study Open Label Period			23. návštěva / ukončení klinického hodnocení v otevřené fázi		
Total Cost Per Patient including End of Study Treatment - Double-blind Treatment Period only			Celková cena na pacienta včetně ukončení hodnocené léčby – pouze období dvojitě zaslepené léčby		
Total Cost Per Patient including End of Study Assessment - Double-blind Treatment Period only			Celková cena na pacienta včetně závěrečných vyšetření – pouze období dvojitě zaslepené léčby		
Total Cost Per Patient including End of Study Treatment - including Open-label Treatment Period			Celková cena na pacienta včetně ukončení léčby – včetně období otevřené léčby		
Total Cost Per Patient including End of Study Assessment - including Open-Label Treatment Period			Celková cena na pacienta včetně závěrečných vyšetření – včetně období otevřené léčby		
* V15/ End of Study Double Blind Period is applicable only for patients NOT enrolling into Open-label treatment period. Patients continuing into Open-label Treatment Period will have V15/Roll over			* 15. návštěva / ukončení klinického hodnocení v období dvojitě zaslepené léčby platí pouze pro pacienty, kteří NEJSOU zařazení do období otevřené léčby. Pacienti pokračující obdobím otevřené léčby podstoupí 15. návštěvu s převedením na otevřenou léčbu.		
Early Treatment Discontinuation Double Blind Period			Předčasné ukončení léčby dvojitě zaslepená fáze		
Early Treatment Discontinuation Open Label Period			Předčasné ukončení léčby otevřená fáze		
Unscheduled Visit			Neplánovaná návštěva		
			Návštěva k opakovaným vstupním vyšetřením		

Rescreening Visit

Attachment A BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, Article L CONDITIONAL PROCEDURES, table Conditional Procedure and table Conditional Procedure – local laboratory are canceled and entirely replaced together by the following table

Conditional Procedure	Procedure Amount (CZK)
Full physical examination: Includes a comprehensive medical history; A comprehensive physical examination; Vital signs, weight and height, medical decisions making of high complexity.	
Vital signs (also include weight, as applicable)	
Electrocardiogram, 12 Lead ECG - Triplicate; Includes tracing, interpretation and report	
Single 12-lead ECG: Includes tracing, interpretation and report	
Blood draw, phlebotomy, routine venipuncture for collection of specimen(s), for local or central laboratory (hematology, coagulation, clinical chemistry, serology, serum pregnancy, <u>serum gastrin</u> , <u>neutrophil myeloperoxidase activity index</u> , <u>eGFR</u> , <u>genotyping</u> , optional additional samples for future scientific research- if - <u>all as applicable</u>)	
Hematology: includes measurement of erythrocytes (red blood cells or RBC), leukocytes (white blood cells or WBC), hemoglobin, hematocrit (volume of packed red blood cells or VPRC), platelet or thrombocyte count, and indices (mean corpuscular hemoglobin or MCH, mean corpuscular hemoglobin concentration or MCHC, mean corpuscular volume or MCV, and red cell distribution	

Příloha A ROZPOČET A ROZPIS PLATEB, článek L. **PODMÍNĚNÉ PROCEDURY**, tabulka podmíněných procedur a tabulka podmíněných procedur – lokální laboratoř se ruší a společně zcela nahrazují následující tabulkou:

Podmíněné procedury	Částka za proceduru (Kč)
Kompletní fyzikální vyšetření: Zahrnuje podrobnou anamnézu , podrobné fyzikální vyšetření , základní životní funkce , hmotnost a výšku a vysoce náročné lékařské rozhodování.	
Základní životní funkce (případně včetně hmotnosti)	
Elektrokardiogram, 12svodový EKG – třikrát po sobě; zahrnuje natočení, vyhodnocení a zprávu	
Jednoduché 12svodové EKG: zahrnuje záznam, vyhodnocení a zprávu	
Odběr krve, flebotomie, rutinní venepunkce pro odběr vzorků, pro místní nebo centrální laboratoř (hematologie, koagulace, klinická chemie, sérologie, těhotenský test ze séra, <u>gastrin v séru</u> , <u>index aktivity neutrofilní myeloperoxidázy</u> , <u>eGFR</u> , <u>genotypování</u> , další nepovinné vzorky pro budoucí vědecký výzkum = <u>vše podle potřeby</u>)	
Hematologie: zahrnuje stanovení erytrocytů (červených krvinek neboli RBC), leukocytů (bílých krvinek neboli WBC), hemoglobinu, hematokritu (objem erymasy neboli VPRC), počtu krevních destiček neboli trombocytů a indexů (střední obsah hemoglobinu neboli MCH, střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu neboli MCHC, střední objem erytrocytu neboli MCV a šíře distribuce erytrocytů neboli RDW). Zahrnuje automatizovaný diferenciální rozpočet bílých krvinek: neutrofilů nebo granulocyty, lymfocyty,	

width or RDW). Includes automated differential of the white blood cells: neutrophils or granulocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils (local lab)		monocyty, eosinofily a bazofily (místní laboratoř)	
Hematology: Cyanocobalamin (Vitamin B-12) (Vitamin B12) (local lab)		Hematologie: Kyanokobalamin (vitamin B12) (vitamin B12) (místní laboratoř)	
Coagulation: Thromboplastin time, partial (PTT) (aPTT); plasma or whole blood, serum (local lab)		Koagulace: Tromboplastinový čas, parciální (PTT) (aPTT); plazma nebo plná krev, sérum (místní laboratoř)	
Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab)		Koagulace: Protrombinový čas (PT) (místní laboratoř)	
Coagulation: International Normalized Ratio (INR) (local lab)		Koagulace: Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (místní laboratoř)	
Clinical chemistry panel: Includes Albumin; Bilirubin, total; Calcium; Chloride; Creatinine; Glucose; Phosphatase, alkaline; Potassium; Protein, total; Sodium; Transferase, alanine amino (ALT) (SGPT); Transferase, aspartate amino (AST) (SGOT); Urea Nitrogen (BUN) (local lab)		Klinická biochemie, panel: Zahrnuje albumin; bilirubin, celkový; vápník; chlorid; kreatinin; glukózu; fosfatázu, alkalickou; draslík; bílkoviny, celkové; sodík; alaninaminotransferázu (ALT) (SGPT); aspartátaminotransferázu (AST) (SGOT); močovinový dusík (BUN) (místní laboratoř)	
Clinical chemistry: Uric acid; blood, serum (local lab)		Klinická biochemie: Kyselina močová; krev, sérum (místní laboratoř)	
Clinical chemistry: Phosphorus inorganic (phosphate) (PO4); blood, serum (local lab)		Klinická biochemie: Anorganický fosfor (fosfát) (PO4); krev, sérum (místní laboratoř)	
Clinical chemistry: Glutamyl transferase, gamma (GGT) (GGTP) (local lab)		Klinická biochemie: Glutamyltransferáza, gama (GGT) (GGTP) (místní laboratoř)	
Clinical chemistry: Includes Total Cholesterol; Lipoprotein, high density cholesterol (HDL cholesterol); Lipoprotein, low density cholesterol (LDL Cholesterol); Triglycerides (local lab)		Klinická biochemie: Zahrnuje celkový cholesterol; lipoprotein, cholesterol s vysokou hustotou (HDL cholesterol); Lipoprotein, cholesterol s nízkou hustotou (LDL cholesterol); triglyceridy (místní laboratoř)	
		Klinická biochemie: C-reaktivní protein (CRP) (místní laboratoř)	
		Klinická biochemie: Laktát dehydrogenáza (LD) (LDH) (místní laboratoř)	

Clinical chemistry: C-reactive protein (CRP) (local lab)			
Clinical chemistry: Lactate dehydrogenase (LD) (LDH) (local lab)			Klinická biochemie: Amyláza (místní laboratoř)
Clinical chemistry: Amylase (local lab)			Klinická biochemie: Lipáza (místní laboratoř)
Clinical chemistry: Lipase (local lab)			Laboratorní manipulace a/nebo přeprava vzorků, jednoduchá <i>zásilka HLP přímo pacientovi v případě pandemie COVID-19 (pokud to umožňují místní předpisy)</i>
Lab handling and/or shipping of specimen(s), simple, <i>Direct To Patient IP shipment in case of COVID-19 pandemic (if allowed by local regulations)</i>			Odběr vzorků; moč, odběr moči (rozbor moči)
Collection of specimen; urine, urine collection (urinalysis)			Rozbor moči, diagnostickým proužkem nebo tabletovým činidlem ke stanovení hemoglobinu, ketonů, leukocytů, bílkoviny (rozbor moči) (místní laboratoř)
Urinalysis, by dip stick or tablet reagent for hemoglobin, ketones, leukocytes, protein (urine analysis) (UA) (local lab)			Rozbor moči; pouze mikroskopický (místní laboratoř)
Urinalysis (urine analysis) (UA); microscopic only (local lab)			Rozbor moči: mikroskopická kultivace (místní laboratoř)
Urinalysis: microscopic culture (local lab)			Rozbor moči: Analýza náchylnosti/citlivosti, antibiotika; disková metoda, za misku (max. 12 agens) (místní laboratoř)
Urinalysis: Susceptibility/sensitivity studies, antibiotic; disk method, disc method, per plate (12 or fewer agents) (local lab)			Rozbor moči: Analýza náchylnosti/citlivosti, antibiotika; mikroředění nebo agarové ředění (minimální inhibiční koncentrace (MIC) nebo mezní hodnota), každé multimikrobiální, za misku (místní laboratoř)
Urinalysis: Susceptibility/sensitivity studies, antibiotic; microdilution or agar dilution (minimum inhibitory concentration (MIC) or breakpoint), each multi-antimicrobial, per plate (local lab)			Albumin; moč nebo jiný zdroj (místní laboratoř)
Albumin; urine or other source (local lab)			Kreatinin; moč nebo jiný zdroj (místní laboratoř)
			Těhotenský test z moči; metodami vizuálního porovnávání barev
			Snímkování magnetickou rezonancí, břicho, MR břicha (MR); bez kontrastní látky/látek (např. proton) §

Creatinine; other source, urine (local lab)		Lékař, jednoduché vyšetření – za návštěvu	
Urine pregnancy test; by visual color comparison methods		Koordinátor klinického hodnocení, jednoduchý úkon – za návštěvu	
Magnetic resonance imaging, abdomen, abdominal (MRI); without contrast material(s) (eg, proton) §		Poplatek v zařízení za pobyt přes noc, jednoduchý (např. běžný pokoj na oddělení) – za noc	
Physician, Simple - Per Visit		Úhrada zaměstnancům, výdaje, cestovné– za návštěvu	
Study Coordinator, Simple - Per Visit		Laborant – hodinově	
Overnight Facility Charge, Simple (e.g. regular ward room) - Per Night		Souhlas s genetickými testy; souhlas s testováním DNA; genetika	
Staff Reimbursement, Expenses, Travel - Per Visit		Formulář informovaného souhlasu s nepovinným budoucím vědeckým výzkumem	
Laboratory Technician - Per Hour		Závažné nežádoucí příhody (SAE)	
Genomics consent; DNA consent; Genetics		Opětovný souhlas, informovaný souhlas znovu provedený se stejným pacientem	
Optional future scientific research ICF		Kontrolní telefonát (kontrolní návštěvy na dálku)	
Serious adverse events (SAE)		Telemedicína (kontrolní návštěvy na dálku)	
Re-consent, Informed consent performed again with the same patient		<p>§ Snímkování magnetickou rezonancí na 1. nebo na 2. návštěvě podle protokolu bude hrazeno jako podmíněný úkon.</p> <p>Všechny podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají v plném rozsahu platné a účinné.</p> <p>Tento Dodatek byl uzavřen smluvními stranami prostřednictvím jejich řádně oprávněných zástupců k datu uvedenému (datům uvedeným) níže.</p> <p>Tento Dodatek nabude platnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami a účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv.</p>	
Phone Call (for remote visit)			
Telemedicine (for remote visit)			
<p>§ <i>Magnetic resonance imaging performed either at Visit 1 or at Visit 2 as per protocol will be reimbursed as conditional procedure.</i></p>			

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.

This Amendment shall enter into force on the date of signature by all parties and shall take effect on the date of its publication in the Register of Contracts

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA Czech Republic, s.r.o. (Under a Power of Attorney IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. dated 9 March 2020) / NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE IQVIA Czech Republic s.r.o. (na základě plné moci IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. ze dne 9.března 2020)

By / Jméno:

Title / Funkce:

Signature / Podpis:

Date / Datum:

17. 2. 2022

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR / NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS ZKOUŠEJÍCÍ

By / Jméno:

Signature / Podpis:

Date / Datum:

10. 3. 2022

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní nemocnice Hradec Králové / NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Fakultní nemocnice Hradec Králové

By / Jméno:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.

Title / Funkce:

Director / ředitel

Signature Podpis:

Date / Datum:

16. 3. 2022