

**AMENDMENT 4 TO
CLINICAL TRIAL AGREEMENT**

This Amendment 4 to Clinical Trial Agreement (“**Amendment 4**”) is made as of the date of last signature, by and between:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
located at Grenzacherstrasse 124, 4070
Basel, Switzerland
Vat No: CHE-116.267.986
 (“**Sponsor**”)

and

PPD Investigator Services LLC
with its registered address at 929 North Front
St, Wilmington, NC 28401, USA
 (“**PPD**”)
acting on its behalf and as an independent
contractor on behalf of Sponsor

and

**FACULTY HOSPITAL HRADEC
KRÁLOVÉ**
located at Sokolská 581, 500 05 Hradec
Králové – Nový Hradec Králové, Czech
Republic, ID: 00179906
 (“**Institution**”)

and

█
 (“**Investigator**”)

shall be an amendment 4 to that certain
Institution Agreement between Sponsor,
PPD, Institution and Investigator dated 02nd
May 2022, Amendment No 1 dated 12th

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

Tento Dodatek č. 4 ke Smlouvě o
klinickém hodnocení (dále jen „**Dodatek č.
4**“) se uzavírá k datu posledního podpisu
těmito stranami a mezi těmito stranami:

F. Hoffmann-La Roche Ltd
se sídlem Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilej,
Švýcarsko
DIČ: CHE-116.267.986
 (dále jen „**Zadavatel**”)

a

PPD Investigator Services LLC
se sídlem 929 North Front St, Wilmington, NC
28401, USA
 (dále jen „**PPD**”)
jednající vlastním jménem a jako nezávislý
dodavatel jménem Zadavatele

a

**FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC
KRÁLOVÉ**
se sídlem: Sokolská 581, 500 05 Hradec
Králové – Nový Hradec Králové, Česká
republika, IČO: 00179906
 (dále jen „**Zdravotnické zařízení**” nebo
 „**Poskytovatel**“)

a

█
 (dále jen „**Zkoušející**”)

představuje dodatek č.4 ke konkrétní smlouvě
se Zdravotnickým zařízením mezi
Zadavatelem, PPD, Zdravotnickým zařízením
a Zkoušejícím ze dne 2. května 2022, dodatku

October 2022, Novation Agreement dated 24th May 2023, Amendment No 2 dated 29th February 2024 and Amendment No 3 dated 02nd October 2024 (“**Agreement**”) for the Clinical trial GN43271 entitled “**[REDACTED]** (“**Trial**”).

Sponsor, PPD, Institution and Investigator hereinafter individually referred to as “**Party**” and collectively as “**Parties**”.

WITNESSETH

WHEREAS, Sponsor, PPD, Institution and Investigator have entered into the Agreement pursuant to which Institution and Investigator provide certain clinical trial services to Sponsor and PPD; and

WHEREAS, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.

NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Section 13.0 (Records Retention) of the Agreement is hereby deleted and replaced by the following revised wording:

All correspondence with the ethics committee and PPD or the Sponsor and all records relating to the Trial, including copies of the case record forms, should be maintained for at least 25 (twenty-five) years or longer if required by institutional policy or such longer period as specified by current GCP guidelines and applicable law. Either PPD or the

č.1 ze dne 12. října 2022, Dohodě o změně smlouvy ze dne 24. května 2023, dodatku č.2 ze dne 29. února 2024 a dodatku č. 3 ze dne 2. října 2024 (dále jen „**Smlouva**“) pro klinické hodnocení GN43271 nazvané „**[REDACTED]**“ (dále jen „**Klinické hodnocení**“).

Zadavatel, PPD, Zdravotnické zařízení a Zkoušející jsou jednotlivě označováni jako „**smluvní strana**“ a společně jako „**smluvní strany**“.

STVRZUJÍ

JE DÁNO ŽE, Zadavatel, PPD, Zdravotnické zařízení a Zkoušející uzavřeli Smlouvu, podle které Zdravotnické zařízení a Zkoušející poskytují Zadavateli a PPD určité služby klinického hodnocení; a

JE DÁNO, ŽE smluvní strany si přejí upravit podmínky této Smlouvy, jak je uvedeno dále.

NYNÍ TEDY, za přiměřené protiplnění zde uvedené a s úmyslem být právně vázány, se smluvní strany dohodly následovně:

1. Oddíl 13.0 (Archivace) Smlouvy se tímto ruší a nahrazuje následujícím revidovaným zněním:

Veškerá korespondence s etickou komisí a s PPD a veškeré záznamy vztahující se ke Klinickému hodnocení, včetně kopií záznamů subjektů hodnocení, musí být archivovány po dobu alespoň 25 (dvacetipět) let, anebo déle, pokud to vyžadují vnitřní pravidla Zdravotnického zařízení, anebo po takové delší období, jaké stanoví momentálně platné pokyny GCP a platné předpisy. O jakékoli změně

<p>Sponsor must be informed in writing of any change of address or relocation of the Trial files during this period. It is the responsibility of the Sponsor to inform Institution and Investigator as to when these documents no longer need to be retained.</p> <p>2. The Parties agrees that the change to the Retention Records period will be effective as of the Amendment 4 effective date</p> <p>3. Due to the change of the budget according to the protocol v5 dated 27th March 2025, Exhibit A shall be deleted and replaced in its entirety with the attached Exhibit A below. The Protocol v5 requiring the changes to the Exhibit A of the Agreement has been approved by the ethics committee (EC) and the State Institut of Drug Control (SÚKL). Payments under this Protocol v5 shall be effective as of 23rd October 2025, i.e. the date of the Protocol v5 amendment listed in implementation letter (“Budget Effective Date”). Revised costs are only applicable to actual tests/procedures performed after the Budget Effective Date. The Parties further agree that all services performed under the Agreement prior to the Budget Effective Date and all payments relating to visits and procedures performed under Protocol v4 shall follow the former Exhibit.</p> <p>4. This Amendment 4 shall become valid on the date of last signature</p>	<p>adresy nebo přemístění dokumentace Klinického hodnocení v průběhu uvedeného období musí být písemně informována PPD nebo Zadavatel. Je odpovědností Zadavatele informovat Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího o tom, kdy archivace těchto dokumentů již není nutná.</p> <p>2. Strany se dohodly, že změna doby uchovávání záznamů nabude účinnosti dnem účinnosti Dodatku č. 4.</p> <p>3. Vzhledem ke změnám rozpočtu podle protokolu v5 s datem 27.března 2025 bude Příloha A Smlouvy odstraněna a zcela nahrazena novou Přílohou A přiloženou níže. Protokol verze 5 vyžadující změny Přílohy A Smlouvy byl schválen etickou komisí (EK) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv. (SÚKL). Platby podle protokolu v5 nabydou účinnosti 23. října 2025, tj. datum uvedené v dopisu o implementaci dodatku k protokolu v4 („datum účinnosti rozpočtu“). Upravené náklady se vztahují pouze na skutečné testy/postupy provedené po datu účinnosti rozpočtu. Smluvní strany se dále dohodly, že veškeré služby provedené na základě Smlouvy před datem účinnosti rozpočtu a všechny platby související s návštěvami a procedurami provedenými podle verze protokolu v4 se budou řídit předchozí přílohou A.</p> <p>2. Tento dodatek č. 4 vstoupí v platnost dnem posledního podpisu tohoto</p>
--	---

<p>of this Amendment 4 and effective of the date of Contract Register publication.</p> <p>5. Upon execution, this Amendment 4 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p> <p>4. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 4, the terms of this Amendment 4 shall govern and control.</p> <p>5. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.</p> <p>6. Estimated value of the Agreement as amended by this Amendment [REDACTED]</p> <p>7. The Parties agree that execution of this Amendment 4 by e-Signature (as defined below) signatures shall have the same legal force and effect as the exchange of original signatures. Pursuant to this Amendment 4, e-Signatures shall mean a signature that consists of one or more letters, characters, numbers or other symbols in digital form incorporated in, attached to or associated with the electronic document, that (a) is unique to the person making the signature; (b) the technology or process used to make the signature is under the sole control of the person making</p>	<p>Dodatku č. 4 a účinnost ke dni uveřejnění v registru smluv.</p> <p>3. Po uzavření bude tento Dodatek č. 4 představovat součást Smlouvy a bude do ní začleněn odkazem.</p> <p>4. Všechny ostatní smluvní podmínky Smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě rozporu mezi podmínkami Smlouvy a tímto Dodatkem č. 4 budou rozhodující a určující podmínky tohoto Dodatku č. 4.</p> <p>5. Všechny pojmy psané velkými písmeny použité, ale nedefinované v tomto dokumentu, mají stejný význam, který jim byl přiřazen ve Smlouvě.</p> <p>6. Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. [REDACTED]</p> <p>7. Smluvní strany souhlasí s tím, že podepsání tohoto dodatku č.4 elektronickým podpisem (jak je definováno níže) bude mít stejnou právní sílu a účinek jako výměna originálních podpisů. Podle tohoto dodatku č.4 se elektronickými podpisy rozumí podpis, který se skládá z jednoho nebo více písmen, znaků, čísel nebo jiných symbolů v digitální podobě začleněných do elektronického dokumentu, připojených nebo spojených s elektronickým dokumentem, který (a) je jedinečný pro podepisující osobu; b) technologie nebo postup použitý k podpisu je pod výhradní kontrolou podepisující osoby; c) technologii nebo postup lze použít k identifikaci osoby, která technologii</p>
--	---

the signature; (c) the technology or process can be used to identify the person using the technology or process; and (d) the electronic signature can be linked with an electronic document in such a way that it can be used to determine whether the electronic document has been changed since the electronic signature was incorporated in, attached to or associated with the electronic document, and e) meets the requirements of Act No. 297/2016 Coll., on trust-building services for electronic transactions.

nebo postup používá; a d) elektronický podpis lze propojit s elektronickým dokumentem takovým způsobem, že jej lze použít k určení, zda byl elektronický dokument změněn od doby, kdy byl elektronický podpis začleněn do elektronického dokumentu, připojen k němu nebo s ním spojen; a e) splňuje požadavky zákona č. 297/2016 Sb., o službách vytvářejících důvěru pro elektronické transakce.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 4. Amendment 4 is effective as of the date of Contract Register Publication.

NA DŮKAZ ČEHOŽ níže podepsané strany uzavřely tento Dodatek č. 4. Dodatek č.4 je účinný datem uveřejnění v Registru smluv.

Sponsor / Zadavatel

PPD Investigator Services LLC

On behalf of / Jménem společnosti F. Hoffmann-La Roche Ltd

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: _____

Title/Funkce: _____

Date /Datum: 8. 10. 2025

PPD

PPD Investigator Services LLC

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: _____

Title/Funkce: _____

Date/Datum: 8. 10. 2025

Institution/ Zdravotnické zařízení

Signature / Podpis: _____

Name / Jméno ████████

Title / Funkce: Director/ředitel

Date / Datum: 11. 11. 2025

Investigator / Zkoušející

Signature / Podpis: _____

Name / Jméno: ████████

Title / Funkce: hlavní zkoušející

Date / Datum: 12. 11. 2025

GN43271_CZE_CTAg amendment 4 ████████07Nov25

Approved for signature ████████ 07Nov25

Příloha A/ Exhibit A

