

**AMENDMENT NO. 1 TO CLINICAL TRIAL
AGREEMENT**

By and Among

Quintiles Czech Republic s.r.o. (hereinafter referred to as „CRO“) a company organized and existing under the laws of the Czech Republic with its principal offices located in Radlická 714, 158 00 Praha 5, identification number 24768651 acting on behalf of **Janssen-Cilag International NV**, a company organized and existing under the laws of the Belgium with its registered office at Turnhoutseweg 30. B-2340, Beerse, (hereinafter referred to as „Sponsor“), and in CRO's own name;

and

Nemocnice Cesky Krumlov a.s. („Institution“) with registered offices located at Nemocniční 429, 381 27 Cesky Krumlov, Czech Republic;

and

MUDr. Richard Kovar („Principal Investigator“), affiliated with Institution, located at Brigadnicka 36, 370 06 Ceske Budejovice, Czech Republic

is made and effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter „Effective Date“).

WHEREAS, Sponsor has requested the Institution and Principal Investigator to conduct a clinical research study involving the study drug **Canagliflozin** (the „Study Drug“) according to Protocol No. **28431754DNE3001** (the „Protocol“) entitled *“A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy, The “CREDESCENCE” Trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial)”* (the „Study“);

**DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM
HODNOCENÍ**

Mezi

Quintiles Czech Republic s.r.o. (dále jen „Smluvní výzkumná organizace“) je společnost založená a fungující podle zákonů České republiky s hlavním sídlem na adrese Radlická 714, 158 00 Praha 5, IČ 24768651 jednájící jménem společnosti **Janssen-Cilag International NV** založené a fungující podle zákonů Belgie s registrovaným sídlem na adrese Turnhoutseweg 30. B-2340, (dále jen „Zadavatel“), a vlastním jménem;

a

Nemocnice Český Krumlov a.s. („Zdravotnické zařízení“) se sídlem v Nemocniční 429, 381 27 Český Krumlov, Česká republika;

a

MUDr. Richard Kovář („Hlavní zkoušející“), pracujícím ve Zdravotnickém zařízení, adresa Brigádnická 36, 370 06 České Budějovice, Česká republika

se uzavírá a nabývá účinnosti k datu podpisu poslední ze smluvních stran (dále označovaný jen jako „Den účinnosti“).

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel požádal Zdravotnické zařízení a hlavního zkoušejícího, aby provedli klinické výzkumné hodnocení přípravku **Canagliflozin** (dále označovaný jen jako „Studijní léčivo“) v souladu s Protokolem č. **28431754DNE3001** (dále označovaný jen jako „Protokol“), pod názvem „Randomizované, dvojité zaslepené, počtem příhod řízené, placebem kontrolované, multicentrické klinické hodnocení účinnosti canagliflozinu na renální a kardiovaskulární výsledky u diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií, klinické hodnocení CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial)“ (dále označované jen jako „Klinické hodnocení“);

WHEREAS, Sponsor, CRO, Institution and Principal Investigator entered into the Clinical Trial Agreement on the 20 August 2014 (the "Agreement"); and

WHEREAS, Sponsor, CRO, Institution and Principal Investigator desire to amend the Agreement effective the date of execution of this Amendment No. 1;

NOW THEREFORE, for exchange of the mutual promises contained herein and for other good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the parties hereto agree as follows:

Compensation for Screen Failure Payments as described in EXHIBIT B – Budget and Payment Schedule, Article (2) Other Compensation, paragraph "Screen Failure Payments", of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the language below to reflect a study-wide change to the payment of Screen Failures:

- **Screen Failure Payments**

For Screen Failure subjects, all completed Screening visits and the visit at which the subject failed (Pre-Screen, Screening, and/or Run-in/Week -2, and/or Baseline/Day 1) will be paid at 100% of the cost of the visit in accordance with the milestone table in Article (3) Payment Milestones per Enrolled Subjects, of Exhibit B of the Agreement, with a cap of one (1) Screen Failure subject, regardless of enrollment, in the order the subjects are screened. After payment of one (1) Screen Failure, two (2) additional Screen Failures will be paid for every one (1) subject enrolled by the site. To be eligible for reimbursement of screening visit(s), completed screening CRF pages must be submitted to CRO and any additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the subject screening procedures.

- **Pre-Screen Failure Payments**

For Pre-Screen Failure subjects with Local Labs, payment will be paid at the rate listed in the milestone table in Article (3) Payment Milestones per Enrolled Subjects, of Exhibit B of the Agreement, up to a cap of ten (10) pre-screen failures. The pre-screen visits do not count against the 2:1 ratio for remaining Screen Failures detailed

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel, Smluvní výzkumná organizace, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející uzavřeli dne 20. 8. 2014 Smlouvu o klinickém hodnocení (dále označovaná jen jako „Smlouva“); a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel, Smluvní výzkumná organizace, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející si přejí doplnit Smlouvu s účinností k datu podpisu tohoto Dodatku č. 1;

PROTO NYNÍ, vzhledem k vzájemným příslibům obsaženým v tomto dodatku a vzhledem k jiné dobré a hodnotné úplatě, jejíž obdržení a dostatečnost se tímto potvrzují, se smluvní strany tohoto dodatku dohodly takto:

Náhrada za Platby za screening failure, jak je popsána v PŘÍLOZE B – Rozpočet a rozpis plateb, Článek (2) Další náhrady, odstavci „Platby za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními“, Smlouvy, se v plném rozsahu vymazává a nahrazuje se níže uvedeným textem tak, aby odrážela změnu v úhradě za screening failures v celém rozsahu Klinického hodnocení:

- **Platby za screening failures**

U všech subjektů, u nichž došlo ke screening failure, budou všechny dokončené screeningové návštěvy a návštěva, na níž došlo k failure subjektu (pre-screening, screening a/nebo run-in/týden-2, a/nebo baseline/den 1), proplaceny ve výši 100 % nákladů na návštěvu v souladu s tabulkou milníků obsaženou v Článku (3) Platby za zařazené pacienty k jednotlivým mezníkům, Přílohy B Smlouvy s horním limitem jednoho (1) screening failure subjektu, bez ohledu na nábor, a to v pořadí, v němž proběhl screening subjektů. Po úhradě jednoho (1) screening failure budou za každý jeden (1) subjekt randomizovaný do studie daným pracovištěm proplaceny dva (2) další screening failures. Proplacení náhrady za screeningovou návštěvu nebo návštěvy je podmíněno odevzdáním vyplněných screeningových CRF formulářů Smluvní výzkumné organizací a případným předáním dodatečných informací, které si Smluvní výzkumná organizace vyžádá k řádnému zdokumentování postupů používaných při screeningu subjektu.

- **Platby za pre-screening failures**

Úhrady za subjekty, u nichž došlo k pre-screening failure na základě odběrů v lokální laboratoři, budou vypláceny v sazbě uvedené v tabulce s milníky obsaženou v Článku (3) Platby za zařazené pacienty k jednotlivým mezníkům, Přílohy B Smlouvy až do maximální výše deseti (10) pre-screening failures. Pre-screeningové návštěvy se

above. Payment will be made upon receipt of invoice detailing subject number, date of the visit at which the pre-screen visit occurred, including the amount as listed in the milestone table in Article (3) Payment Milestones per Enrolled Subjects, of Exhibit B of the Agreement, for Optional Pre-Screen Visit with Local Labs.

The pre-screening failure cap may be increased upon Sponsor notification (via the CRO) and approval based on an assessment of the site's screening and randomization activity since implementation of this contract amendment.

All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment No. 1 to be executed by their duly authorized representatives as of the date last signed below:

nepočítají oproti poměru 2:1 za zbývající screening failures tak, jak je uvedeno výše. Úhrada se provádí po obdržení faktury, kde je uvedeno číslo subjektu, datum příslušné pre-screeningové návštěvy, včetně částky tak, jak je uvedena v tabulce s milníky v článku Článek (3) Platby za zařazené pacienty k jednotlivým mezníkům, Přílohy B Smlouvy, za nepovinnou pre-screeningovou návštěvu v lokální laboratoři.

Poté, co nabude účinnosti tento dodatek ke Smlouvě, je možné horní limit pro pre-screening failures zvýšit na základě oznámení Zadavateli (prostřednictvím Smluvní výzkumné organizace) a schválení založeného na vyhodnocení screeningové a randomizační aktivity pracoviště, kde se provádí klinické hodnocení.

Všechny ostatní podmínky Smlouvy zůstávají v plné platnosti.

NA DŮKAZ ČEHOŽ nechaly smluvní strany k poslednímu níže uvedenému datu tento Dodatek č. 1 podepsat svými řádně zmocněnými zástupci:

CRO on behalf of the Sponsor

Ing. Eva Falbrová
Director, Site Network

Signature: _____
Under a Power of Attorney Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Date: 15 -01- 2016

Smluvní výzkumná organizace jménem Zadavatele

Ing. Eva Falbrová
Director, Site Network

Podpis: _____
Na základě plné moci Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Datum: 15 -01- 2016

CRO

Ing. Eva Falbrová
Director, Site Network

Signature: _____
Under a Power of Attorney Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Date: 15 -01- 2016

Smluvní výzkumná organizace

Ing. Eva Falbrová
Director, Site Network

Podpis: _____
Na základě plné moci Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Datum: 15 -01- 2016

Nemocnice Český Krumlov a.s.

Nemocniční 429, Horní Brána
381 27 Český Krumlov
Mgr. Jaroslav Šíma, MBA
předseda představenstva

Podpis: _____
Mgr. Jaroslav Šíma, MBA
President of the Board of Directors

Datum: - 2 -02- 2016

Nemocnice Český Krumlov a.s.

Nemocniční 429, Horní Brána
381 27 Český Krumlov
Mgr. Jaroslav Šíma, MBA
předseda představenstva

Podpis: _____
Mgr. Jaroslav Šíma, MBA
Předseda představenstva

Datum: - 2 -02- 2016

Nemocnice Český Krumlov a.s.

Nemocnice Český Krumlov a.s.
Nemocniční 429, Horní Brána
381 27 Český Krumlov
MUDr. Jindřich Florián

Podpis: _____
MUDr. Jindřich Florián
Vice - president of the Board of Directors

Datum: - 2 -02- 2016

Nemocnice Český Krumlov a.s.

Nemocnice Český Krumlov a.s.
Nemocniční 429, Horní Brána
381 27 Český Krumlov
MUDr. Jindřich Florián

Podpis: _____
MUDr. Jindřich Florián
Místopředseda představenstva

Datum: - 2 -02- 2016

MUDr. Richard Kovar

Podpis: _____
Richard Kovar, Principal Investigator

Datum: 28 JAN 2016

MUDr. Richard Kovář

Podpis: _____
Richard Kovar, Hlavní zkoušející

Datum: 28 JAN 2016