

| PRVNÍ DODATEK SMLOUVY O KLINICKÉM HODNOCENÍ Č. 08/OVZ/13/039-P | FIRST AMENDMENT TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT No. 08/OVZ/13/039-P |
|---|--|
| <p>Tento PRVNÍ DODATEK se týká těchto smluvních stran:</p> <p>Chiltern International, s.r.o., Business Centrum Zálesí, budova A2, Pod Visňovkou 31/1661, 140 00 Praha 4, Česká republika, IČ: 281 78 777, zastupovaná jednatelem společnosti MUDr. Dariuszem Walachem, (dále jen „Chiltern“);</p> <p>a</p> <p>Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba IČ: 00843989, DIČ: CZ00843989 Zřizovací listina MZ ČR ze dne 25. listopadu 1990 č.j. OP-054-25.11.90 Zastoupená ředitelem (dále jen „Zdravotnické zařízení“)</p> <p>a</p> <p>MUDr. Jaroslav Hajek, Klinika onkologická, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba (dále jen „Zkoušející“)</p> <p>JELIKOŽ společnost Chiltern, Zdravotnické zařízení a zkoušející uzavřeli smlouvu o provedení klinického hodnocení s datem účinnosti 27. března 2014, týkající se poskytnutí služeb v rámci klinického hodnocení („smlouva“) v souvislosti s hodnocením společnosti SOTIO a.s., Jankovcova 1518/2, Praha 7, Česká republika, 170 00, IČ 24662623, zapsané v obchodním rejstříku Městského soudu v Praze, oddíl B, vložka č. 16136 („zadavatel“), s názvem „Fáze III randomizované dvojitě zaslepené multicentrické paralelní studie k posouzení účinnosti a bezpečnosti přípravku DCVAC/PCa oproti placebo u mužů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří jsou vhodní pro chemoterapii první linie“ („klinické hodnocení“) prováděným podle protokolu zadavatele číslo SP005 známého jako „Viable“ a začleněného zde formou odkazu („protokol“) a</p> <p>JELIKOŽ si smluvní strany přejí tuto smlouvu upravit tak, aby odrážela změny provedené v Příloze B (Rozpočet), k nimž došlo v důsledku navýšení částky určené na odměny, jak je podrobněji popsáno níže,</p> <p>V DŮSLEDKU TOHO a s ohledem na vzájemné dohody níže podepsaných stran a za řádné a přiměřené protiplnění se smluvní strany tímto zavazují upravit znění smlouvy následovně:</p> | <p>This FIRST AMENDMENT by and between:</p> <p>Chiltern International, s.r.o., Business Centrum Zalesi, Building A2, Pod Visnovkou 31/1661, 140 00 Praha 4, Czech Republic, Company No.: 281 78 777, represented by the Executive Manager of the company MUDr. Dariusz Walach, (hereinafter referred to as „Chiltern“); and</p> <p>University Hospital Ostrava 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba Company No.: 00843989, VAT No.: CZ00843989 Foundation document of Minister of Health (MZ ČR) dated 25November1990 Reg. No. OP-054-25.11.90 Represented by director (hereinafter referred to as „Institution“)</p> <p>and</p> <p>MUDr. Jaroslav Hajek, Clinic of Oncology, University Hospital Ostrava Poruba, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, (hereinafter referred to as „Investigator“)</p> <p>WHEREAS, Chiltern, Institution and Investigator entered into the Clinical Trial Agreement with an effective date of 27 March 2014 relating to clinical trial services (the „Agreement“) in connection with SOTIO a.s., Jankovcova 1518/2, Prague 7, Czech Republic, 17000, registration number 24662623, registered by Municipal Court in Prague, Part B, Insert No. 16136 („Sponsor“) clinical trial entitled, „A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III study to evaluate efficacy and safety of DCV AC/PCa versus Placebo in Men with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer eligible for I" line chemotherapy“ („Study“) according to Sponsor's protocol number SP005 known as „Viable“ incorporated herein by reference („Protocol“); and</p> <p>WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement to reflect changes in the Exhibit B Budget due to increase of Remuneration fee as further described herein.</p> <p>NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual agreements of the undersigned and for good and valuable consideration, the parties hereto agree to amend the Agreement as follows:</p> |

| | |
|--|--|
| <p>S účinností od 16. června 2016 je část zvaná Rozpočet, zmiňovaná v této smlouvě a k ní přiložená jako příloha B, odstraněna v plném rozsahu a nahrazena částí nazvanou Rozpočet, jež je k tomuto dokumentu přiložena jako příloha 1. Odměna uvedená v ustanovení 1 a) přílohy B: Pravidla rozpočtu, týkajícího se této smlouvy, se budou vztahovat pouze na pacienty v klinickém hodnocení, kteří podstoupili screening dne 16. června 2016 a později. Rozpočet byl navýšen, aby výše částek hrazených za služby poskytnuté zkoušejícím lépe odrážela nárůst odůvodněných nákladů na poskytování těchto služeb. K tomuto opatření bylo přikročeno v souladu se zásadami, jejichž cílem je zajistit, aby kompenzace za poskytnuté služby byla přiměřená, a rovněž proto, že od podpisu smlouvy uplynul již nějaký čas. Odměna uvedená v ustanovení 1 b) vzoru B: Pravidla rozpočtu se budou i nadále vztahovat na pacienty v klinickém hodnocení, kteří podstoupili screening před 16. červnem 2016.</p> | <p>Effective as of 16 June 2016, the Budget referenced in and attached to the Agreement as Exhibit B is deleted in its entirety and is replaced with the Budget attached hereto as Appendix 1. The remuneration included in clause 1 a) of the Exhibit B: Budget of the Agreement will be applicable only with regards to the Study patients screened on and after 16 June 2016 and it has been increased to adjust the payments for the services provided by Investigator to reflect an increase in the reasonable cost of the services. This has been done in accordance with the principles of ensuring the compensation for services is reasonable in view of the amount of time that has elapsed since the execution of the Agreement. The remuneration included in clause 1 b) of the Exhibit B: Budget will remain applicable concerning the Study patients screened before 16 June 2016.</p> |
| <p>S výjimkou specifických případů stanovených touto smlouvou budou všechny ostatní podmínky uvedené v této smlouvě i nadále plně platné a účinné. Pokud tento dodatek nestanoví jinak, pojmy v něm použité a definované v uvozovkách na začátku dodatku mají tentýž význam jako pojmy definované ve smlouvě.</p> | <p>Except as specifically set forth herein, all other terms and conditions contained in the Agreement shall remain in full force and effect. Unless otherwise defined in this Amendment, capitalized terms used herein shall have the same meaning defined in the Agreement.</p> |
| <p>Smluvní strany tímto berou na vědomí a souhlasí, že Zdravotnické zařízení je povinno zveřejnit tento Dodatek spolu se Smlouvou v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o Registru smluv. Zkoušející souhlasí se zveřejněním svého jména v souvislosti s tímto Dodatkem a Smlouvou na základě zákona o registru smluv.</p> | <p>Smluvní strany tímto berou na vědomí a souhlasí, že Zdravotnické zařízení je povinno zveřejnit tento Dodatek spolu se Smlouvou v souladu se zák. č. 340/2015 Sb., o Registru smluv. Zkoušející souhlasí se zveřejněním svého jména v souvislosti s tímto Dodatkem a Smlouvou na základě zákona o registru smluv.</p> |
| <p>NA DŮKAZ TOHO podepsali zplnomocnění zástupci smluvních stran tuto smlouvu s platností od data posledního podpisu smluvní strany a vzájemně si předali její vyhotovení.</p> | <p>IN WITNESS WHEREOF, duly authorized representatives of the parties have executed and delivered this Agreement as of the date of the last signature.</p> |

Přijato a schváleno / Accepted and Agreed:

CHILTERN INTERNATIONAL, s.r.o.

Podpis / Signature: _____

Jméno hůlkovým písmem / Printed Name: MUDr. DARIUSZ WALACH

Titul / Title: Jednatel / Executive Manager

Datum / Date: _____

FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA

Podpis / Signature: _____

Jméno hůlkovým písmem / Printed Name: MUDr. JOSEF SROVNAL

Titul / Title: náměstek ředitele pro léčebnou péči , assistant director for health care

Datum / Date: _____

MUDr. Jaroslav Hájek

Podpis / Signature: _____

Titul / Title: _____

Datum / Date: _____

| | |
|--|---|
| PŘÍLOHA 1 Revidovaný a novelizovaný vzor B: Rozpočet | APPENDIX 1 Revised and Restated Exhibit B: Budget |
|--|---|

| Příloha B: Rozpočet | Exhibit B: Budget |
|---|--|
| <p>DEFINICE: „Hodnotitelný pacient“ – Pacient zapojený do studie, který splňuje všechna vstupní kritéria a nesplňuje žádná vylučovací kritéria, podstoupil řádný screening a byl randomizován do IVRS v souladu s Protokolem, dostal nejméně jednu dávku studijního léku a dodržel postupy Protokolu. Zahrnuje to Pacienty zapojené do studie, kteří byli ze Studie vyloučeni v důsledku nežádoucí příhody nebo z jakéhokoli jiného důvodu, za který Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející nenesou odpovědnost, nebo Pacienty zapojené do studie, u kterých byla účast ve Studii ukončena v důsledku úmrtí během Studie. Všechny požadované údaje byly zaznamenány do elektronických formulářů pro záznamy subjektů hodnocení („eCRF“) a veškeré dotazy vznesené na základě monitorování Studie Zadavatelem a společností Chiltern byly uspokojivě zodpovězeny.</p> <p>„Pacient, který porušil protokol“ – Pacient zapojený do studie, který byl zařazen do Studie, ale nesplnil všechna vstupní kritéria, nebo který splnil jedno z vylučovacích kritérií, nebo který není zkoumán v souladu s Protokolem.</p> <p>„Pacienti s neúspěšným screeningem“ – Pacienti zapojení do studie, kteří po uplynutí Protokolem stanoveného screeningového období nesplnili vstupní kritéria stanovená Protokolem umožňující jejich randomizaci do IVRS, nebo pacienti, kteří se po uplynutí Protokolem stanoveného screeningového období rozhodli v účasti ve studii již nepokračovat a odvolali svůj souhlas před svou randomizací do IVRS.</p> <p>1. Platba na návštěvu a) S ohledem na plnění Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího podle této Smlouvy společnost Chiltern souhlasí s tím, že po obdržení finančních prostředků od Zadavatele vyplatí příslušnou odměnu, která bude vypočítána takto (dále jen „Odměna“): Všechny částky splatné za jednotlivé uskutečněné návštěvy za každého Pacienta zapojeného do studie:</p> <p>Platba za pacienty, kteří podstoupili screening dne 16. června 2016 a později</p> | <p>DEFINITIONS: “Evaluable Patient” – A Study patient who met all inclusion and none of exclusion criteria and who was correctly screened and randomised into the IVRS in accordance with the Protocol, received at least one dose of study medication and adhered with the procedures requested by the Protocol.</p> <p>This includes Study patients who are withdrawn by reason of adverse event or any other reason that is not in the responsibility of the Institution and/or the Investigator or Study patients who withdraw due to death, during the Study. All required data have been entered into the electronic case report form (“eCRF”) and all queries arising from the Sponsor or Chiltern’s monitoring were clarified.</p> <p>“Protocol Violator” – A Study patient who was entered into the Study but who failed to meet all of the inclusion criteria or who met one of the exclusion criteria or who is not studied according to the Protocol.</p> <p>“Screen Failures” – Screened study patients who, following the Protocol screening period, did not fulfil Protocol Eligibility criteria that allowed them to be randomised in the IVRS or patients who, following the Protocol screening period decided not to participate further in the study and withdrew their consent prior to being randomised in the IVRS.</p> <p>1. Payment Per Visit a) In consideration of the performance of the Institution and Investigator under this Agreement, Chiltern, upon receipt of funds from Sponsor, agrees to pay the remuneration which shall be calculated on the following basis (hereinafter referred to as “Remuneration”): All fees payable for a completed visit type per Study patient</p> <p>Fees for Study patients screened on and after 16 June 2016</p> |

| | | | | | | | |
|--------|--|-----------|------------|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | 13 092 € | 16122 € | | | | |
| | | (když CT) | (když MRI) | | | | |
| Celkem | | | | | | | |

b) Platba za pacienty, kteří podstoupili screening před 16. červnem 2016

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------|--|--|--|----------|-------------------|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Total | | | | 13,092 € | 16,122 € (if MRI) | | |
| | | | | (if CT) | | | |

b) Fees for Study patients screened before 16 June 2016

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Zdravotnického zařízení a Zkoušejícího, všech finančních prostředků na náklady, které Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející přidělí Výzkumnému personálu, budou-li nějaké, a nákladů a výdajů, které vzniknou Zdravotnickému zařízení nebo Zkoušejícímu v souladu s touto Smlouvou.

e) Strany rozumí a souhlasí s tím, že společnost Chiltern nevyplatí žádnou Odměnu za žádné návštěvy provedené po skončení screeningu ve spojení s jakýmkoli Pacientem zapojeným do studie, který nesplňuje vstupní a vylučovací kritéria Protokolu, nebo na kterého se vztahuje závažné porušení Protokolu.

f) [REDACTED]

Platby za neplánované a následné návštěvy (následné telefonické návštěvy a následné návštěvy bez provedení zobrazení:

| Název návštěvy | Poplatek za návštěvu | Požadavky |
|---|---|---|
| Následná telefonická návštěva ve 12týdenním cyklu | Poplatek za návštěvu činí [REDACTED] % nákladů na následnou návštěvu ve 12týdenním cyklu (návštěva na pracovišti bez provedení zobrazení); tyto náklady jsou definovány ve smlouvě. | Poplatek za tyto telefonické návštěvy lze nárokovat pouze tehdy, pokud návštěvu na pracovišti není možno uskutečnit ze specifických důvodů (např. pacient nemá možnost dopravit se do zdravotnického zařízení). |
| Následná návštěva ve 12týdenním cyklu (bez provedení zobrazení) | Poplatek odpovídá standardnímu poplatku za návštěvu bez provedení zobrazení a je totožný s náklady na podání HLP při návštěvách C2T2, C3T2, C6T2 a C7T2 uvedenými v ustanovení 1 | Poplatek lze nárokovat pouze tehdy, není-li možné zobrazení během následné návštěvy z odůvodněné příčiny provést (např. místní regulační omezení) nebo není-li již na základě |

Investigator any costs which are to be allocated by Institution or Investigator to the Research Staff, if any and costs and expenses to be incurred by the Institution or Investigator under this Agreement.

e) It is understood and agreed that no Remuneration will be paid by Chiltern for any visits performed after screening in relation to any Study patient who does not conform to the Protocol's inclusion and exclusion criteria or in relation to whom serious deviations from the Protocol have been made.

f) [REDACTED]

Payments for Unscheduled and Follow-Up visits (Phone Follow-Up visit and FU visit without imaging)

| Visits name | Per visit fee | Requirements |
|--|---|--|
| Phone Follow-Up visit 12-week cycles | The visit fee equals to [REDACTED] of the FU 12-week cycles visit (on site visit without imaging) cost as such cost is defined in Agreement | Such phone visits are applicable only in case on site visit is not possible due to a specific reason (e.g. patient travel to Institution is impossible) |
| Follow-Up visit 12-week cycles (without imaging) | This fee corresponds to the standard fee for a visit with no imaging and equals to the IMP administration cost at visits C2W2, C3W2, C6W2 or C7W2 as per Payment schedule in clause 1 (a) of the Exhibit B to Agreement | Applicable only in case imaging during FU visit is impossible due to any valid reason (e.g. Local Regulatory restrictions) or not required per Study Protocol anymore due to confirmed disease progression |

| | | | | | |
|----------------------|--|--|--|---|---|
| | a) přílohy B platebního kalendáře této smlouvy. | ustanovení protokolu klinického hodnocení nutné v důsledku potvrzené progresse onemocnění. | Unscheduled visit | The visit fee equals █ % of the FU 12-week cycles visit (on site visit without imaging) cost as such cost is defined in Agreement | eCRF completed and validated and CRO queries resolved |
| Neplánovaná návštěva | Poplatek za návštěvu činí █ nákladů na následnou návštěvu ve 12týdenním cyklu (návštěva na pracovišti bez provedení zobrazení); tyto náklady jsou definovány ve smlouvě. | Musí být vyplněn a validován elektronický záznam eCRF a zodpovězeny dotazy CRO. nevzniknou | <p>Chiltern and Institution and Investigator agree that this payment term is consistent with the principles of fair market value payments for the performance of Study related activities and that no payments by CRO on behalf of the Sponsor or by Sponsor pursuant to this Reconciliation Letter shall be passed in whole or in part, directly or indirectly, to any third party as a rebate or discount for the purchase of Sponsor product.</p> <p>Institution and Investigator acknowledge(s) that payments under this Reconciliation Letter are the responsibility of Sponsor and Chiltern will not be held liable for payments until they have been paid by Sponsor for fees due.</p> <p>2. Protocol Violators There will be no payment for Protocol Violators, after the visit the protocol violation occurred.</p> <p>3. █ █</p> | | |

Chiltern, zdravotnické zařízení a zkoušející souhlasí s tím, že tento bod platebních podmínek je v souladu se zásadami úhrady spravedlivé tržní ceny za provedení postupů v rámci klinického hodnocení a že CRO zastupující zadavatele ani zadavatel samotný v souladu s tímto harmonizačním dopisem neprovede úhradu žádné částky (celé částky ani jejího podílu) třetí straně, a to přímo ani nepřímo, ve formě rabatu nebo slevy na nákup výrobků zadavatele.

Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že úhrada částek neplánované a následné návštěvy je zodpovědností zadavatele a společnost Chiltern není za jejich úhradu odpovědná, dokud nebudou ve stanovené výši vyplaceny zadavatelem

2. Pacienti, kteří porušili Protokol
Za Pacienty, kteří poruší Protokol, nebude poskytnuta žádná platba počínaje návštěvou, po které k porušení Protokolu došlo.

3. █
█

4. Vedlejší náklady

a) Náklady za služby poskytnuté etickou komisí
Náklady za služby poskytnuté etickou komisí budou uhrazeny poté, co společnost Chiltern obdrží fakturu od Zdravotnického zařízení a/nebo Zkoušejícího spolu s příslušnými účtenkami nebo jakoukoli jinou přesnou a příslušnou dokumentací.

b) Cestovní náklady vzniklé Pacientovi zapojenému do studie

Za cestovní náklady vzniklé pacientovi zapojenému do studie a jiné související odůvodněné vícenáklady (např. za parkování) bude uhrazena paušální částka

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Pass Through Costs

a) Ethics Committee Costs

Ethics Committee costs will be paid upon Chiltern's receipt of an invoice from the Institution and/or Investigator which shall be accompanied by respective receipts or any other accurate and appropriate evidenced documents.

b) Study Patient Travel Costs

For study patient travel expenses and associated other reasonable out of pocket expenses (e.g. parking) a flat fee of will be paid of

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bankovní údaje

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Jméno majitele účtu: | Fakultní nemocnice Ostrava |
| Název banky: | [REDACTED] |
| Bankovní kód: | [REDACTED] |
| Kód účtu | [REDACTED] |
| IBAN | [REDACTED] [REDACTED] |
| SWIFT: | [REDACTED] |
| Poznámka | [REDACTED] |
| Variabilní symbol: | [REDACTED] |

Banking details:

| | |
|-------------------------|-------------------------------|
| Name of account holder: | Fakultní nemocnice Ostrava |
| Bank name: | [REDACTED] |
| Sort code: | [REDACTED] |
| Account code: | [REDACTED] |
| IBAN | [REDACTED] [REDACTED] |
| SWIFT: | [REDACTED] |
| Reference text | [REDACTED] |
| Variable symbol | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

Všechny faktury budou zaslány na ředitelství Chiltern International, s.r.o., [REDACTED]

All invoices will be sent to Chiltern International, [REDACTED]

