

**Amendment No. 1 to Contract  
on Clinical Trial**

**concluded on 24. 08. 2015 by and between**

**F. Hoffmann-La Roche Ltd**, having a place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (Hereinafter referred to as the ‘**Sponsor**’)

and

Contractual research organization

**Quintiles Czech Republic, s.r.o.**, having a place of business at Radlická 714/113a, 158 00 Praha 5, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax Identification number: CZ247 68 651 (Hereinafter referred to as the ‘**Contractual research organization**’)

and

**Fakultní nemocnice Královské Vinohrady**, having a place of business at Šrobárova 1150/50, 100 34 Prague 10, Czech Republic, Identification number: 00064173, Tax identification number: CZ00064173, represented by Doc. MUDr. Robertem Grill, PhD., MHA, Director, reference symbol KH 52/2014, internal cost center no. 22037 (Hereinafter referred to as the ‘**Medical Facility**’)

**Preamble**

WHEREAS:

- A. The Parties have concluded on 24. 08. 2015 the Contract on Clinical Trial, (hereinafter the „Agreement“), Protocol No. GA29144,
- B. The Parties wish to change the terms and conditions of the Agreement as set out below.

NOW THEREFORE THE PARTIES HAVE AGREED UPON AND CONCLUDED THIS

**Amendment No. 1 to the Agreement**

**Article I.**

- 1. The Parties agreed the Article “VII. Other Provisions”, paragraph 2. of the Agreement is hereby deleted and replaced as follows:

**Dodatek č. 1 ke Smlouvě  
o klinickém hodnocení**

**uzavřené dne 24. 08. 2015 mezi**

**F. Hoffmann-La Roche Ltd**, se sídlem Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilej, Švýcarsko zastoupená Quintiles Czech Republic, s. r. o. (dále jen „**Zadavatel**“)

a

Smluvní výzkumná organizace

**Quintiles Czech Republic, s.r.o.**, se sídlem Radlická 714/113a, 158 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651 (dále jen „**Smluvní výzkumná organizace**“)

a

**Fakultní nemocnice Královské Vinohrady**, se sídlem Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Česká republika, IČ: 00064173, DIČ: CZ00064173, zastoupená Doc. MUDr. Robertem Grillem, PhD., MHA, ředitelem, číslo jednací KH 17/2015, interní nákladové středisko 22043 (dále jen „**Zdravotnické zařízení**“)

**Preambule**

S OHLEDEM NA TO, ŽE

- A. Strany uzavřely dne 24. 08. 2015 Smlouvu o klinickém hodnocení (dále jen „Smlouva“), protokol č. GA29144,
- B. Strany mají zájem změnit náležitosti a podmínky Smlouvy tak, jak je stanoveno níže.

SE STRANY DOHODLY A UZAVŘELY NÁSLEDUJÍCÍ

**Dodatek č. 1 ke Smlouvě**

**Článek I.**

- 1. Strany se dohodly, že Článek “VII. Ostatní ustanovení”, odstavec 2. Smlouvy, se tímto ruší a nahrazuje následujícím zněním:

2. The investigational product as well as other materials specified in the Study Protocol (Article IV., paragraph 1., letter b) of the Contract) provided free of charge by Sponsor will be used by the Principal Investigator solely for the purpose of Study conduct. The Principal Investigator and the Medical Facility will return all unused material to Sponsor.
2. Hodnocené léčivo a další materiály uvedené v Protokolu Studie (článek IV., odst. 1., písm. b) Smlouvy), které bezplatně poskytne Zadavatel, budou používány Hlavním zkoušejícím výhradně za účelem provádění Studie. Hlavní zkoušející a Zdravotnické zařízení vrátí všechny nepoužité materiály Zadavateli.

If any source data are kept on computer files only, Principal Investigator shall make print-outs of all such data relevant to the Study for the purpose of source data verification, and shall have them signed, dated and retained as source documents.

Budou-li jakákoli zdrojová data uchovávána pouze v počítačových souborech, vytiskne Hlavní zkoušející všechna tato data, která se týkají Studie, pro účely ověření zdrojových dat a nechá si je podepsat a opatřit datem a bude je uchovávat jako zdrojové dokumenty.

#### **Final payment:**

The final payment will be made after Sponsor has received copies of all completed Case Report Forms (“CRFs”) for each of the Subjects participating in the Study with all queries resolved as well as fulfillment of conditions set forth in section 2, item (ii) below. . Medical Facility shall have thirty (30) days from the receipt of the final payment to dispute any discrepancies relating to payments made pursuant to this section 1. Medical Facility understands that at some point following such period, Contractual research organization will close its books relating to the Study and any disputes received after such period may be forwarded to Sponsor for resolution.

#### **Závěrečná platba:**

Závěrečná platba bude uhrazena po obdržení kopií všech vyplněných formulářů pro záznam údajů o subjektech hodnocení - Case Report Forms („CRF“) ohledně všech subjektů hodnocení účastnících se Studie ze strany Zadavatele zodpovězení všech dotazů a splnění podmínek uvedených v odstavci 2, bodu (ii) níže. Zdravotnické zařízení bude oprávněno ve lhůtě třiceti (30) dnů od obdržení závěrečné platby rozporovat jakoukoliv nesrovnalost vztahující se k platbám poskytnutým dle tohoto odstavce 1. Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že v určitém časovém období po uplynutí této lhůty dojde ze strany Smluvní výzkumné organizace k uzavření účetních knih týkajících se této Studie a případné rozpory uplatněné po této lhůtě mohou být předány k rozhodnutí Zadavateli.

Subject to the conditions set forth below, Sponsor or Contractual research organization will provide HTC-HD2 T8585 Handheld Computer (eDiary), HTC-HD2 PB81100 Handheld Computer (eDiary) and Acer Aspire Switch 10 (eQuestionnaires), which is required for use in the Study and that Medical Facility does not otherwise own or have access to (the “Equipment”) to Site for use in the Study.

V souladu s podmínkami uvedenými níže poskytne Zadavatel nebo Smluvní výzkumná organizace Zdravotnickému zařízení pro použití ve Studii HTC-HD2 T8585 přenosný počítač (e-diář), HTC-HD2 PB81100 přenosný počítač (e-diář) a Acer Aspire Switch 10 (e-dotazníky), které jsou potřebné pro použití ve Studii a Zdravotnické zařízení je nevlastní nebo k nim nemá přístup (“Vybavení”).

- (i) Equipment Use; Maintenance. Medical Facility agrees that Principal Investigator will house the Equipment on site and to use the Equipment solely in connection with the Study during the term of the Agreement. Medical Facility agrees that Principal Investigator will maintain the Equipment in good working condition, reasonable wear and tear excepted. In the event that the Equipment malfunctions or ceases to operate during the conduct of the Study through no fault of Medical Facility or Principal Investigator, Sponsor or Contractual research organization will arrange for appropriate
- (i) Používání Vybavení; Údržba. Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že Hlavní zkoušející bude Vybavení uchovávat na místě provádění Studie a používat jej pouze v souvislosti se Studií po dobu trvání Smlouvy. Zdravotnické zařízení souhlasí, že Hlavní zkoušející bude udržovat Vybavení v dobrém stavu, v přiměřeném očekávaném opotřebení. V případě, že Vybavení nefunguje nebo přestane fungovat během provádění Studie nikoliv vinou Zdravotnického zařízení či Hlavního

maintenance or replacement of the Equipment, including, at Sponsor's option, reimbursing Medical Facility for reasonable maintenance or replacement expenses.

(ii) Return or Purchase of Equipment. Upon completion or any earlier termination of the Study at Medical Facility, Medical Facility shall, through Principal Investigator, either: (A) make reasonable efforts to collect the HTC-HD2 T8585 Handheld Computer (eDiary) and HTC-HD2 PB81100 Handheld Computer (eDiary) from the Study subjects and return such together with the Acer Aspire Switch 10 (eQuestionnaires) to Sponsor at Sponsor's expense; or should Sponsor prove that Medical Facility has not made reasonable efforts to collect the above equipment from the Study subjects (B) reimburse Sponsor for the residual fair market value of the Equipment as of the date of termination. Sponsor or Contractual research organization may withhold the final payment to Medical Facility unless the Medical Facility makes reasonable efforts to collect the HTC-HD2 T8585 Handheld Computer (eDiary) from the Study subjects and return such together with the Acer Aspire Switch 10 (eQuestionnaires) to Sponsor or reimburses Sponsor for the residual fair market value of the Equipment as of the date of completion or termination of the Study. IN THE EVENT OF TRANSFER OR ASSIGNMENT UNDER THIS PARAGRAPH, THE EQUIPMENT SHALL BE TRANSFERRED AND ASSIGNED "AS IS," AND SPONSOR/SPONSOR MAKES NO WARRANTY OR REPRESENTATION, EXPRESSED OR IMPLIED, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO FITNESS, MERCHANTABILITY, QUALITY, DESIGN, CONDITION, SUITABILITY OR PERFORMANCE OF THE EQUIPMENT.

#### **Bioclinica devices:**

Subject to the conditions set forth below, Sponsor or Contractual research organization will provide Principal Investigator with Lenovo Thinkpad X131e Laptop- Includes Power Supply and Ethernet Cable- , Dazzle Video Creator Platinum HD- Video Input Adapter and KINGSTON 32GB USB Memory Stick, which is required for use in the Study and that Principal Investigator does not otherwise own or have access to (the "Bioclinica Equipment") to Medical Facility for use in the Study.

#### **(i) Bioclinica Equipment Use; Maintenance.**

Medical Facility agrees that Principal Investigator will

zkoušejícího, Smluvní výzkumná organizace zajistí odpovídající údržbu nebo výměnu Vybavení, včetně, dle volby Zadavatele, úhrady Zdravotnickému zařízení přiměřené údržby nebo nákladů na výměnu.

(ii) Vrácení či Prodej Vybavení. Po dokončení nebo jakémkoliv dřívějším ukončení Studie ve Zdravotnickém zařízení, musí Zdravotnické zařízení, prostřednictvím Hlavního zkoušejícího buď: (A) vyvinout přiměřené úsilí získat přenosný počítač HTC-HD2 T8585 (e-diář) a HTC-HD2 PB81100 přenosný počítač (e-diář) od subjektů studie a vrátit je společně s Accer Aspire Switch 10 (e-dotazníky) Zadavateli na náklady Zadavatele nebo, v případě, že Zadavatel Zdravotnickému zařízení prokáže, že nevyvinulo přiměřené úsilí k získání tohoto vybavení od subjektů studie (B) uhradit Zadavateli částku odpovídající výši zůstatkové tržní hodnoty Vybavení ke dni ukončení Studie. Zadavatel nebo Smluvní výzkumná organizace může pozastavit poslední platbu Zdravotnickému zařízení, pokud Zdravotnické zařízení nevyvine přiměřené úsilí získat přenosný počítač HTC-HD2 T8585 (e-diář) a HTC-HD2 PB81100 přenosný počítač (e-diář) od subjektů studie a vrátit je společně s Accer Aspire Switch 10 (e-dotazníky) Zadavateli, případně, neuhradí Zadavateli zůstatkovou tržní hodnotu Vybavení ke dni ukončení Studie. V PŘÍPADĚ PŘEVODU ČI POSTOUPENÍ DLE TOHOTO ODSTAVCE BUDE VYBAVENÍ PŘEVEDENO A POSTOUPENO JAK STOJÍ A LEŽÍ A ZADAVATEL ZA NĚJ V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ NEPŘEBÍRÁ VÝSLOVNOU ČI IMPLICITNÍ ZÁRUKU, ZEJMÉNA ZADAVATEL NEPŘEBÍRÁ ZÁRUKU ZA JEHO ZPŮSOBILOST, OBCHODOVATELNOST, KVALITU, DESIGN, STAV, VHODNOST ČI VÝKONNOST.

#### **Bioclinica přístroje:**

V souladu s podmínkami uvedenými níže poskytne Zadavatel nebo Smluvní výzkumná organizace Hlavnímu zkoušejícímu pro použití ve Studii Lenovo Thinkpad X131e Laptop – včetně elektronického napájecího zdroje a ethernetového kabelu, zařízení pro záznam videa Dazzle Video Creator Platinum HD - Video Input Adapter and KINGSTON 32GB USB Memory Stick které jsou potřebné pro použití ve Studii a Hlavní zkoušející je nevlastní nebo k nim nemá přístup ("Bioclinica vybavení").

#### **(i) Používání Bioclinica vybavení, Údržba.**

Amendment No. 1 to Contract on Clinical Trial/ Dodatek č. 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Protocol: GA29144

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, XXX

V.2, 14.07.2016, SWA12128

house the Bioclinica Equipment on site and to use the Bioclinica Equipment solely in connection with the Study during the term of the Agreement. Principal Investigator agrees to maintain the Bioclinica Equipment in good working condition, reasonable wear and tear excepted. In the event that the Bioclinica Equipment malfunctions or ceases to operate during the conduct of the Study through no fault of Medical Facility or Principal Investigator, Sponsor or Contractual research organization will arrange for appropriate maintenance or replacement of the Bioclinica Equipment, including, at Sponsor's option, reimbursing Medical Facility for reasonable maintenance or replacement expenses.

(ii) Return or Purchase of Bioclinica Equipment. Upon completion or any earlier termination of the Study at Medical Facility, Medical Facility shall, via Principal Investigator, return the Bioclinica Equipment to Sponsor at Sponsor's expense. Sponsor or Contractual research organization may withhold the final payment to Medical Facility until the Bioclinica Equipment is returned.

**2. The Parties agreed the "Article XIII. Financial aspects", paragraph "2. The payment schedule", section "Screening Failure" of the Agreement is hereby deleted and replaces as follows:**

**Screening Failure**

Contractual research organization will pay the Medical Facility up to 5 screening failure patients, in a ratio of 2:1 (2 screen failure patients to be paid for every 1 randomized patient) at a rate of CZK 2909.60 per Screen Failure. If the site reaches the cap of 5 screen failure, it should be discussed with relevant CPM before more patients can be screened.

To be eligible for reimbursement of screening visit, visit must be logged as a screening failure in IVRS and screening labs performed must be confirmed by lab report. In addition, Medical Facility must provide to Contractual research organization any additional information, which may be requested by Contractual research organization to appropriately document the subject screening procedures. No CRFs will be collected for screening failure visits and the Medical

Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že Hlavní zkoušející bude Bioclinica vybavení uchovávat na místě provádění Studie a používat jej pouze v souvislosti se Studií po dobu trvání Smlouvy. Hlavní zkoušející se zavazuje udržovat Bioclinica vybavení v dobrém stavu, v přiměřeném očekávaném opotřebení. V případě, že Bioclinica vybavení nefunguje nebo přestane fungovat během provádění Studie nikoliv vinou Zdravotnického zařízení či Hlavního zkoušejícího, Smluvní výzkumná organizace zajistí odpovídající údržbu nebo výměnu Bioclinica vybavení, včetně, dle volby Zadavatele, úhrady Zdravotnickému zařízení přiměřené údržby nebo nákladů na výměnu.

(ii) Vrácení či Prodej Bioclinica vybavení. Po dokončení nebo jakémkoliv dřívějším ukončení Studie ve Zdravotnickém zařízení, musí Zdravotnické zařízení prostřednictvím Hlavního zkoušejícího vrátit Bioclinica vybavení Zadavateli na náklady Zadavatele. Zadavatel nebo Smluvní výzkumná organizace může pozastavit poslední platbu Zdravotnickému zařízení, dokud nebude Bioclinica vybavení vráceno.

**2. Strany se dohodly, že "Článek XIII. Finanční aspekty", odstavec "2. Platební rozvrh", sekce "Návštěvy vyhodnocené jako „screening failure“" Smlouvy, se tímto ruší a nahrazuje následujícím zněním:**

**Návštěvy vyhodnocené jako „screening failure“**

Smluvní výzkumná organizace uhradí Zdravotnickému zařízení nejvýše 5 návštěv vyhodnocených jako „screen failure“, a to v poměru 2:1 (budou hrazeny 2 případy neúspěšného screeningu pacienta na 1 randomizovaného pacienta) ve výši 2 909.60 Kč za „screen failure“. V případě, že centrum dosáhne maximálního počtu 5 návštěv vyhodnocených jako „screen failure“, musí být další provádění screeningových návštěv pacientů předem projednáno s příslušným projektovým manažerem (CPM).

Podmínkou oprávněnosti nároku na úhradu platby za screeningovou návštěvu je provedení záznamu takové návštěvy do IVRS, jakožto „screening failure“ a dále, screeningová laboratorní vyšetření musí být potvrzena laboratorní zprávou. Dále pak, Zdravotnické zařízení musí poskytnout Smluvní výzkumné organizaci jakoukoli dodatečnou informaci, jež může být ze strany Smluvní výzkumné organizace požadována za účelem

Facility is asked not to provide any invoices for reimbursement.

řádného zdokumentování provedení screeningových procedur subjektu hodnocení. V případě neúspěšných screeningů nebudou získávány CRF formuláře a příslušné faktury nebudou Zdravotnickému zařízení propláceny.

### **Article II.**

### **Článek II.**

The Parties hereby agree that all other terms and conditions of the Agreement shall remain unaffected by this Amendment No. 1.

Strany tímto souhlasí s tím, že všechny ostatní náležitosti a podmínky Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem č. 1 nedotčeny.

### **Article III.**

### **Článek III.**

1. This Amendment No. 1 shall become valid and effective upon its signing by all Parties.
2. This Amendment No. 1 has been written in four counterparts, each contracting party and the Principal Investigator obtaining one of them.
3. In witness of their consent to the wording hereof, the Parties sign this Amendment No. 1.

1. Tento Dodatek č. 1 nabývá platnosti a účinnosti dnem jeho podpisu všemi Stranami.
2. Tento Dodatek č. 1 byl vyhotoven ve čtyřech stejnopisech, přičemž každá smluvní strana a Hlavní zkoušející obdrží po jednom.
3. Na důkaz souhlasu se zněním Dodatku č. 1 připojují Strany své podpisy.

**Sponsor**

Signed by Quintiles Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney, for and on behalf of F. Hoffman – La Roche Ltd:

Name:

Position:

Signature:

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

Date:

**Zadavatel**

Podepsáno společností Quintiles Czech Republic s.r.o., na základě plné moci v zastoupení F. Hoffman – La Roche Ltd:

Jméno:

Funkce:

Podpis:

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

Datum:

**Medical Facility**

Name: Doc. MUDr. Robert Grill, PhD., MHA

Position: director

Signature:

Date:

**Zdravotnické zařízení**

Jméno: Doc. MUDr. Robert Grill, PhD., MHA

Funkce: ředitel

Podpis:

Datum:

**Contractual Research Organization**

Name:

Position:

Signature:

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

Date:

**Smluvní zdravotnická organizace**

Jméno:

Funkce:

Podpis:

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

Datum:

**Investigator's Declaration**

I, **XXX**, the Investigator of this Study, hereby confirm that I accept the wording of this Amendment No. 1, and I confirm my agreement with it.

Name: XXX

Signature:

Date:

**Prohlášení Zkoušejícího**

Já, **XXX**, Zkoušející této Studie, tímto potvrzuji, že beru na vědomí znění tohoto Dodatku č. 1 a svým podpisem stvrzuji svůj souhlas s ním.

Jméno: XXX

Podpis:

Datum: