

**Dodatok 1 ku
ZMLUVE O KLINICKOM SKÚŠANÍ**

Číslo protokolu CP027 -2002

“Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie rôznych dávok lieku za účelom preskúmať účinnosť TRV027 u pacientov, ktorí boli hospitalizovaní kvôli akútnemu dekompenzovanému srdcovému zlyhaniu”

(ďalej len “klinické skúšanie”)

Tento **DODATOK č.1** („dodatok“) nadobúda účinnosť dňom posledného podpisu zmluvných strán („deň účinnosti“), ktorý je dodatkom zmluvy o klinickom skúšaní, uzatvorenej dňa 10 januára 2014 („zmluva“), uzatvorenej medzi:

PPD Slovak Republic, s.r.o.,

so sídlom na adrese Bratislavská cesta 100/D, 931 01 Šamorín, Slovenská republika, dcérska spoločnosť PPD International Holdings GmbH., zastúpená Christopher[om] David[om] Neild[om], konateľom spoločnosti, a zapísaná v Obchodnom registri Okresného súdu v Trnave, oddiel Sro, vložka č. 26142/T

IČO: 35900784

DIČ: SK2021891795

(“PPD”)

a

Univerzitná nemocnica Bratislava,

so sídlom: Pazítkova 4, 821 01 Bratislava, Slovenská republika, so sídlom prevádzkarne na Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika zastúpená MUDr. Miroslavom Bdžochom, PhD., MPH, riaditeľom

IČO SPOLOČNOSTI: 31813861

DIČ.: SK2021700549

(“ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE”)

a

MUDr. Ján Števlík,

S adresou trvalého pobytu Rozvodná 15, 831 01 Bratislava, Slovenská republika

Dátum narodenia: 19. 04. 1960

(“SKÚŠAJÚCI”)

**Amendment 1 to
AGREEMENT ON CLINICAL STUDY**

Protocol number CP027 - 2002

“A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Explore the Efficacy of TRV027 in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure”

(Hereinafter, the “Clinical Study”)

this **AMENDMENT NO. 1** (the “Amendment”), effective as of the date of last signatures of the Parties (the “Effective Date”), is to that certain Sponsored Agreement on Clinical Study, dated as of 10th day of January 2014 (the “Agreement”), by and between

PPD Slovak Republic, s.r.o.,

with its registered address at Bratislavská cesta 100/D, 931 01 Šamorín, Slovak Republic, a subsidiary of PPD International Holdings GmbH., represented by Christopher David Neild, executive of the company, and registered in the Commercial Register at the District Court in Trnava, Section Sro, Insert 26142/T

Company ID no.: 35900784

Tax ID no.: SK2021891795

(“PPD”),

and

Univerzitná nemocnica Bratislava,

with its registered address at: Pazítkova 4, 821 01 Bratislava, Slovak Republic, with branch address at Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovak Republic, represented by MUDr. Miroslav Bdžoch, PhD., MPH, director

COMPANY ID NO.: 31813861

TAX ID NO.: SK2021700549

(“MEDICAL FACILITY”)

and

MUDr. Jan Stevlík,

With his/her permanent address at Rozvodná 15, 831 01 Bratislava, Slovak Republic

DoB: 19th April 1960

(“INVESTIGATOR”)

ZMLUVNÉ STRANY PREHLASUJÚ, ŽE

WITNESSETH

VZHLADOM K TOMU, že ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE vykonáva klinické skúšanie ZADÁVATEĽOVHO protokolu č. CP027-2002 ("klinické skúšanie") pod dohľadom jeho zamestnanca – SKÚŠAJÚCEHO, a:

WHEREAS, MEDICAL FACILITY is conducting the Clinical Study according to SPONSOR's Protocol CP027-2002 ("Clinical Study") under supervision of its employee – INVESTIGATOR; and

VZHLADOM K TOMU, že si PPD, ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE a SKÚŠAJÚCI želajú upraviť niektoré ustanovenia zmluvy vo vzťahu k rozpočtu.

WHEREAS, PPD, MEDICAL FACILITY and INVESTIGATOR desire to amend certain provisions of the Agreement with regards to the Budget.

PRETOŽE, na základe vzájomnej dohody obsiahnutej v tomto dodatku a na základe správneho a uváženeho úsudku, ktorého správnosť sa týmto potvrdzuje, zmluvné strany súhlasia s nasledujúcim:

NOW THEREFORE, for and in 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:

1. Príloha č. 1 tejto zmluvy bude v úplnosti preformulovaná, ako je uvedené nižšie:

1. Appendix no. 1 of the Agreement is hereby amended and restated in its entirety to read as follows:

2. Príloha č. 1 zmluvy sa zrušuje, mení a preformuluje vo svojej úplnosti za prílohu č. 1 tohto dodatku.

2. Appendix no. 1 of the Agreement is hereby superseded, amended and restated to read in its entirety, as attached to this Amendment.

3. Návštevy pacientov vykonané počas a po 1 júli 2014 (vrátane) budú preplácané podľa tohto dodatku č. 1

3. Visits performed on and after 1st July 2014 (inclusive) shall be reimbursed according to this Amendment no. 1

4. Pokiaľ nie je uvedené inak všetky tu použité termíny označené veľkými písmenami majú rovnaký význam ako im bol určený v zmluve.

4. Unless otherwise indicated, each capitalized term used herein shall have the same meaning assigned to it in the Agreement.

5. Okrem ustanovení zmenených týmto dodatkom, všetky ostatné podmienky zmluvy zostávajú nezmenené.

5. Except as modified herein, all other terms of the Agreement remain unchanged.

6. Zmluvné strany potvrdzujú, že ich signatári sú riadne splnomocnení k podpisu tohto dodatku v ich mene.

6. Parties hereby represents that its signatory is duly authorized to sign this Amendment on its behalf.

NA DÔKAZ SÚHLASU so znením dodatku 1 IN WITNESS OF THEIR CONSENT to this
prípájajú zmluvné strany svoje podpisy nižšie. Amendment 1, the Parties have signed below.

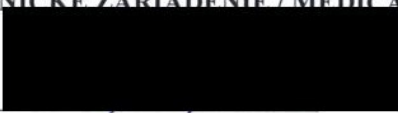
PPD Slovak Republic, s.r.o.: (na základe plnej moci / based on the power of attorney)

Podpis/By: 

Meno / Name: Mgr. Michal Lőrinc

Dátum/Date: 22 AUG 2014

ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE / MEDICAL FACILITY:

Podpis/By: 

Meno / Name: MUDr. Miroslav Bdžoch, PhD.

Dátum/Date: 22. 10. 2014

SKÚŠAJÚCI / INVESTIGATOR:

Podpis/By: 

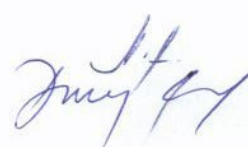
Dátum/Date: 23. 10. 2014

Zoznam príloh k tomuto dodatku:

Príloha č. 1: Platobný kalendár

List of appendixes to this Amendment:

Appendix no 1: Payment schedule



Príloha č. 1 Platobný kalendár

Appendix no. 1 Payment schedule

K zmluve medzi:

To the Agreement between:

PPD Slovak Republic, s.r.o.

PPD Slovak Republic, s.r.o.

Univerzitná nemocnica Bratislava

Univerzitna nemocnica Bratislava

MUDr. Ján Števlík

MUDr. Jan Stevlik

Zadávateľ: Trevena

Sponsored by Trevena

Číslo protokolu: CP027.2002

Protocol no.: CP027.2002

Platby : Platby je potrebné poukazovať na nasledujúci účet príjemcu platieb (ďalej len „príjemca platieb“):

Payments: Payment should be made to the following account of the payee (further, the “Payee”):

Príjemca platieb/Payee Name: Univerzitná nemocnica Bratislava
DIČ/Tax ID No.: SK202 1700 549
Názov a adresa banky/Bank name and address: Všeobecná úverová banka, a.s., Mlynské Nivy 1, 829 90 Bratislava, Slovenská republika / Slovak Republic
Číslo účtu/Account No.: [REDACTED]
IBAN: S [REDACTED]
SWIFT: [REDACTED]
VS/Reference No.: n/a

ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE môže v priebehu skúšania žiadať o zmenu údajov príjemcu platieb, ako sú uvedené v tejto zmluve. V takom prípade zmluvné strany súhlasia, že nebude potrebné vypracovať dodatok k tejto zmluve za predpokladu, ak ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE poskytne PPD písomné prehlásenie, kde uvedie zmenené údaje príjemcu platieb a ak je to potrebné, zmenené PAF. Zmluvné strany ďalej súhlasia, že PPD nemá žiadnu zodpovednosť za nesprávne údaje príjemcu, ako ich poskytlo ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE. Faktúra je splatná do šesťdesiatich (60) dní odo dňa vystavenia faktúry ZDRAVOTNÍCKYM ZARIADENÍM:

MEDICAL FACILITY may request to revise the payee details provided herein during the course of the Study. In such cases, the Parties agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that MEDICAL FACILITY provides written notification to PPD with the revised payee details and, if applicable, a revised PAF. The Parties further agree that PPD assumes no liability for incorrect payee details provided by MEDICAL FACILITY. The invoice due date is sixty (60) days from the day the invoice is issued by MEDICAL FACILITY:

Faktúry: posielajte prosím originálne, správne faktúry s rozpisom jednotlivých položiek na nasledujúcu adresu:

Invoices: Please send original, correct and itemized invoices to the following:

PPD Slovak Republic, s.r.o.
Do rukou / Attn.: Finanční oddělení / Finance Department
Bratislavská cesta 100/D
931 01 Šamorín
Slovenská republika / Slovak Republic
DIČ/Tax ID no.: SK2021891795

Všetky faktúry za úhrady klinického skúšania, ako sú uvedené v tomto platobnom kalendári, sa musia doručiť PPD do deväťdesiatich (90) dní od vykonania vyšetrení alebo od záverečnej návštevy klinického skúšania v ZDRAVOTNÍCKOM ZARIADENÍ. Faktúry doručené oneskorene nebudú uhradené.

All invoices for Clinical Study payments, as outlined in this payment schedule, must be submitted to PPD within ninety (90) days of the procedures performed or MEDICAL FACILITY's Study close-out visit. Invoices received after this time will not be reimbursed.

Zaradenie: ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE prehlasuje, že klinické skúšanie je súčasťou multicentrického klinického skúšania a súhlasí, že keď sa dosiahne celkový cieľ zaradovania do klinického skúšania, zaradovanie sa ukončí vo všetkých zúčastnených centrách klinického skúšania bez ohľadu na to, či ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE dosiahlo individuálny približný cieľ zaradenia pacientov.

Enrollment: MEDICAL FACILITY acknowledges that the Study is part of a multi-center Clinical Study, and agrees that when the enrollment goal for the Clinical Study as a whole is reached, enrollment will be closed at all participating Study sites regardless of whether the MEDICAL FACILITY has reached its individual approximate enrollment goal of subjects.

Platobné podmienky: Všetky sumy sú uvedené v Euro. Sumy uvedené nižšie sú bez DPH. Deväťdesiat percent (90%) každej platby sa bude uhrádzať štvrťročne a bude sa zakladať na dokončených návštevách klinického skúšania, ktoré sa overia podľa elektronických záznamových formulárov účastníkov skúšania (eCRFs), ktoré musí ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE vyplniť do piatich (5) kalendárnych dní odo dňa ukončenej návštevy. Dorovnanie získaných financií do výšky desať percent (10%) sa rozdelí pomerným spôsobom na základe overenia skutočných návštev pacientov a ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU ho v mene ZADÁVATEĽA uhradí PPD, potom, ako PPD a/alebo ZADÁVATEĽ na záver obdržia všetky poskytnuté hárky CRF (listinné alebo elektronické), po spracovaní všetkých vysvetlení údajov, prijatí a schválení všetkých ostatných registračných dokumentov podľa vyžiadania zo strany PPD a/alebo ZADÁVATEĽA, a po vrátení všetkých nepoužitých dodaných materiálov PPD a/alebo ZADÁVATEĽOVI a po splnení všetkých ďalších podmienok, ako sú uvedené v tejto zmluve a protokole.

Payment Terms: All amounts listed are in Euros. The amounts listed below are without the VAT. Ninety percent (90%) of each payment due will be made on a quarterly basis and will be based on completed visits verified in the subject electronic case report forms (eCRFs), in which MEDICAL FACILITY is required to enter within five (5) calendar days of the completed visit. The balance of monies earned, up to Ten Percent (10%), will be prorated upon verification of actual subject visits, and will be paid by PPD, on behalf of SPONSOR, to the MEDICAL FACILITY upon final acceptance by PPD and/or SPONSOR of all CRFs pages provided (paper or electronic), all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by PPD and/or SPONSOR, the return of all unused supplies to PPD and/or SPONSOR, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Agreement and the Protocol.

Neúspešný skrining: ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE dostane vyplatených dvadsať (20,-) Euro za každý neúspešný skrining, maximálne až za päť (5) neúspešných skriningov (ako sú definované nižšie). Akékoľvek ďalšie úhrady musí schváliť ZADÁVATEĽ. Pre účely tejto zmluvy znamená

Screen Failure: The MEDICAL FACILITY will be paid Twenty (20,-) Euros for each Screen Failure up to maximum of Five (5) Screen Failures (as defined below). Any further compensation will require SPONSOR approval. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any subject who signs informed

neúspešný skrining takého pacienta, ktorý podpísal informovaný súhlas a absolvoval nevyhnutné vyšetrenia na návšteve skriningu, ako sú uvedené v protokole, ale nebol do klinického skúšania zaradený.

consent and completes the requisite Screening Visit procedures as described in the Protocol, but does not randomize into the Clinical Study.

Aby boli podklady uhraditeľné, musí zdrojovú dokumentáciu posúdiť PPD spoločne s ďalšími informáciami, ktoré môže PPD a/alebo ZADÁVATEĽ požadovať na riadne zdokumentovanie skriningových vyšetrení pacienta.

To be eligible for payment, source documentation must be reviewed by PPD, along with any additional information, which may be requested by PPD and/or SPONSOR appropriately document the subject screening procedures.

Lekárske poplatky: ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU sa vyplátí kompenzácia 200,- za lekárske poplatky. Táto kompenzácia sa vypláca každých šesť (6) mesiacov (alebo v pomernej časti za kratšie obdobie) po dobu trvania klinického skúšania, a to počnúc doručením prvej zásielky skúšaného produktu a bez ohľadu na počet zapísaných subjektov skúšania. Platba sa vyplátí po doručení správnej faktúry s podrobným rozpisom položiek.

Pharmacy Fees: The MEDICAL FACILITY will receive reimbursement flat fee of 200,- Euro for Pharmacy fees, payable every six (6) months (or prorated for shorter period) for the duration of the Clinical Study, beginning with the receipt of the first delivery of the Investigational Product regardless of the number of enrolled subjects. Payment will be made upon receipt of a correct and itemized invoice.

Prerušenie/predčasné ukončenie: Platba za subjekty skúšania, ktorí prerušili alebo predčasne ukončili klinické skúšanie bude vyplatená v pomernej časti na základe počtu potvrdených dokončených návštev.

Discontinued/Early Termination: Payment for discontinued or early termination Study Subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits.

Etická komisia: Odmenu etickej komisii hradí PPD nezávisle od tejto zmluvy.

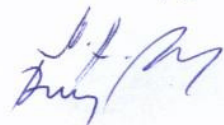
EC Fees: The EC Fees will be paid by PPD apart from this Agreement.

Neplánované návštevy: Neplánovaná návšteva znamená návštevu pacienta, ktorá nie je výslovne uvedená v protokole, ale ktorá je inak pre účely klinického skúšania potrebná. ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU bude preplatená suma 20,- Euro za každú neplánovanú návštevu s písomným schválením od PPD a/alebo ZADÁVATEĽA. Pred vykonaním vyšetrenia musí ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE dostať písomné schválenie. Výška odmeny za vyšetrenie, ktorá nie je zahrnutá v rozpočte, sa schváli v čase poskytnutia písomného súhlasu.

Unscheduled Visits: An Unscheduled Visit means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is otherwise required for the Clinical Study. The MEDICAL FACILITY will be paid 20,- Euros for each Unscheduled Visit with written approval from PPD and/or SPONSOR. Institution must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided.

Poskytnutie vybavenia: Dodávateľia oprávnení ZADÁVATEĽOM a PPD môžu ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU poskytnúť vybavenie, ktoré sa má použiť počas výkonu klinického skúšania. Toto vybavenie bude vrátené oprávnenému dodávateľovi PPD alebo ZADÁVATEĽA po dokončení klinického

Equipment Allocation: SPONSOR designated vendors and PPD may provide equipment to the MEDICAL FACILITY to use during the performance of the Clinical Study. This equipment will be returned to the PPD or SPONSOR designated vendor upon completion of the Clinical Study. If MEDICAL FACILITY

nc


skúšania. Ak ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE alebo SKÚŠAJÚCI vybavenie nevráti, spravodlivá trhovú hodnotu vybavenia sa odpočíta z koncovej platby. Ak ZDRAVOTNÍCKE ZARIADENIE alebo SKÚŠAJÚCI vráti zariadenie poškodené inak, ako bežným opotrebením, ak tak uzná podľa svojho vlastného uváženia oprávnený dodávateľ ZADÁVATEĽA alebo PPD (podľa potreby), oprávnený dodávateľ ZADÁVATEĽA alebo PPD (podľa potreby) dostane okamžite od ZDRAVOTNÍCKEHO ZARIADENIA alebo SKÚŠAJÚCEHO odškodné na základe žiadosti o vrátenie do pôvodného stavu alebo o náhradu vybavenia, podľa toho, čo je lacnejšie. Ak koncová úhrada nepokrýva celé náklady na spravodlivú trhovú hodnotu vybavenia, centrum skúšania má zodpovednosť za to, aby odškodnilo ZADÁVATEĽA / PPD za zvyšok nákladov.

Poplatky centrálnemu laboratóriu: Za náklady Centrálného laboratória zodpovedá ZADÁVATEĽ a ZADÁVATEĽ bude tieto náklady hradiť nezávisle od tejto zmluvy.

Ďalšie priebežné náklady: Ďalšie vzniknuté náklady, ako sú uvedené v rozpočte, budú ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU uhradené po prijatí faktúry, aktivácii centra skúšania a oznámení ZADÁVATEĽOVI / PPD o úplnom vypracovaní zmluvy.

DPH a ďalšie dane: V prípadoch, kde sa vyžaduje faktúra s DPH, sa platby uskutočnia až vtedy, keď PPD dostane platnú faktúru s DPH. V situáciách, na ktoré sa nevzťahuje DPH, sa však taktiež pred uskutočnením každej platby podľa tejto Zmluvy vyžaduje faktúra.

Koncová platba: Koncová platba, ktorá má zahŕňať desať nevyplatených (10%) percent, bude splatná po dokončení záverečnej návštevy skúšania a po prijatí nasledovných dokumentov: (i) všetkej dokumentácie klinického skúšania, (ii) spočítania všetkých nepoužitých skúšaných liekov, (iii) všetkých vyplnených a správnych eCRF/vyriešených doplňujúcich otázok a (iv) všetkých žiadostí o objasnenie, o ktoré požiadal PPD alebo ZADÁVATEĽ ohľadom údajov alebo záznamov skúšania.

Do úvahy sa nevezmú žiadne ďalšie žiadosti o financovanie, ak nebudú vopred písomne schválené zo strany ZADÁVATEĽA alebo

or INVESTIGATOR does not return the equipment, the fair market value of the equipment will be deducted from the final payment. If MEDICAL FACILITY or INVESTIGATOR returns equipment with damage beyond normal wear and tear, as determined by SPONSOR designated vendors or PPD (as applicable) in its sole discretion, SPONSOR designated vendor or PPD (as applicable) will be promptly reimbursed by MEDICAL FACILITY or INVESTIGATOR upon request for the lesser of either restoration or replacement of the equipment. If the final payment does not cover the entire cost of the equipment fair market value, the site will be responsible for reimbursing SPONSOR/PPD for the remainder of the cost.

Central Laboratory Fees: Central Laboratory costs are the responsibility of the SPONSOR and will be paid by the SPONSOR apart from this Agreement.

Other pass-through costs: Other incurred pass-through costs as defined in the Budget will be paid to the Institution upon receipt of invoice, site activation, and notification to Sponsor/PPD of full execution of the Agreement.

VAT and Other Taxes: Where a VAT invoice is required, payments will only be made once PPD has received the valid VAT invoice. In situations where VAT is not applicable, an invoice will still be required before any payment is made under this Agreement.

Final Payment: The final payment to include the ten percent (10%) withholding will be payable upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Clinical Study documentation, (ii) the accountability of all unused Study Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries and (iv) any clarification requests made by PPD or SPONSOR regarding Study data or records.

No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of SPONSOR or PPD.

PPD.

Tabuľka platieb / Table of payments

SCHEDULED VISITS / PLÁNOVANÉ NÁVŠTEVY	Total amount (Euro) / Celková suma v Eurách	Amount payable during Clinical Study / Suma splatná počas trvania klinického skúšania	Amount payable at the end of the Clinical Study / Suma splatná na konci klinického skúšania
Screening / Skrining	103.00	93.00	10.00
Baseline / Návšteva baseline	90.00	81.00	9.00
Hours (1) / Hodina (1)	52.00	47.00	5.00
Hours (3) / Hodina (3)	26.00	23.00	3.00
Hours (6) / Hodina (6)	26.00	23.00	3.00
Hours (9) / Hodina (9)	13.00	12.00	1.00
Hours (12) / Hodina (12)	13.00	12.00	1.00
Hours (18) / Hodina (18)	13.00	12.00	1.00
Hours (24) / Hodina (24)	63.00	57.00	6.00
Hours (30) / Hodina (30)	41.00	37.00	4.00
Hours (36) / Hodina (36)	13.00	12.00	1.00
Hours (42) / Hodina (42)	13.00	12.00	1.00
Hours (48) / Hodina (48)	68.00	61.00	7.00
Hours (54) / Hodina (54)	41.00	37.00	4.00
Hours (60) / Hodina (60)	13.00	12.00	1.00
Hours (66) / Hodina (66)	13.00	12.00	1.00
Hours (72) / Hodina (72)	59.00	53.00	6.00
Hours (80-96) / Hodina (80-96)	115.00	104.00	11.00
5 Days after Baseline / 5 dní po návšteve baseline	103.00	93.00	10.00
Discharge from Hospital / prepustenie z nemocnice	56.00	50.00	6.00
30 Days after Baseline / 30 dní po návšteve Baseline	68.00	61.00	7.00
Up to 180 Days after Baseline / do 180 dní po návšteve baseline	5.00	4.00	1.00
Total amount for one Study Subject who has completed the Clinical Study per Protocol /	1007.00	908.00	99.00
Suma celkom za subjekt skúšania ktorý ukončil klinické skúšanie podľa protokolu			