

AMENDMENT # 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT	DODATOK Č. 1 K ZMLUVE O KLINICKOM SKÚŠANÍ 501/20
Protocol # KHB-1802	Protokol č. KHB-1802
This Amendment # 1 (“Amendment”), effective as of the date following its publication in the central register of contracts (“Effective Date”) between	Tento dodatok č. 1 (ďalej len „dodatok“), účinný dňom nasledujúcim po dni jeho zverejnenia v centrálnom registri zmlúv medzi spoločnosťou
Syneos Health UK Limited , with principal offices located at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom, including its affiliates and subsidiaries (“CRO”)	Syneos Health UK Limited , s hlavným sídlom podnikania na adrese Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Veľká Británia, vrátane jej pobočiek a dcérskych spoločností (ďalej len „CRO“)
and	a
CHENGDU KANGHONG BIOTECHNOLOGY CO., LTD. , with a principal place of business at 108 Shuxi Road, Jinniu Dis, Chengdu 610036, China (“Sponsor”), represented by CRO	spoločnosťou CHENGDU KANGHONG BIOTECHNOLOGY CO., LTD. , s hlavným sídlom podnikania na adrese 108 Shuxi Road, Jinniu Dis, Chengdu 610036, Čína (ďalej len „zadávateľ“), ktorú zastupuje CRO
and	a
Fakultná nemocnica Trenčín , with a place of business at Legionárska 28, Trenčín 911 71, Slovakia (“Institution”)	Fakultná nemocnica Trenčín , so sídlom podnikania na adrese Legionárska 28, Trenčín 911 71, Slovensko, (ďalej len „zdravotnícke zariadenie“)
and	a
MUDr. Marek Káčerik, Ph.D. , with a place of business at , Slovakia (“Principal Investigator”).	MUDr. Marek Káčerik, Ph.D. , so sídlom bydliska na adrese , Slovensko (ďalej len „hlavný skúšajúci“).
WHEREAS, the Parties desire to modify the Clinical Trial Agreement dated of 24. ledna 2019 (“Agreement”) for the clinical trial with Sponsor Drug Conbercept, encoded KHB-1802 entitled “A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Conbercept Intravitreal Injection in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration” (“Protocol”) to be conducted at Institution (“Trial”) to involve patients participating in the Trial (“Trial Subjects”).	KEĎŽE zmluvné strany chcú zmeniť zmluvu o klinickom skúšaní s dátumom platnosti 24. januára 2019 (ďalej len „zmluva“) pre klinické skúšanie s liekom zadávateľ a Conbercept, s kódovým označením KHB-1802 a názvom „Multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované skúšanie s rôznymi dávkami na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti intravitreálnej injekcie konberceptu u účastníkov s neovaskulárnou vekom podmienenou degeneráciou makuly“ (ďalej len „protokol“), ktorý sa má vykonávať v zdravotníckom zariadení (ďalej len „zdravotnícke zariadenie“) so zapojením pacientov zaradených zo klinického skúšania (ďalej len „účastníci klinického skúšania“).

WHEREAS, in accordance with Section 24 (Entire Agreement) of the Agreement, the Parties desire to modify the specific language and hence agree to the following modifications to the Agreement:	KEDŽE v súlade s článkom 24 (celá zmluva) zmluvy si zmluvné strany želajú upraviť jazyk zmluvy, a preto súhlasia s nasledujúcimi úpravami:
1. The Attachment B (Financial Arrangements Worksheet) to the Agreement is deleted in its entirety and replaced with Attachment B (Financial Arrangements Worksheet) as attached to this Amendment, said costs will be effective as of 14 August 2019 and changes concerning Trial Subject reimbursement will be effective as of the Effective Date of the Agreement.	1. Príloha B (Hárok s finančnými podmienkami) k zmluve sa vypúšťa v celom rozsahu a nahrádza sa prílohou B (Hárok s finančnými podmienkami), ktorá je priložená k tomuto dodatku, pričom uvedené náklady budú platiť od 14. augusta 2019 a zmeny týkajúce sa úhrad za účastníka klinického skúšania už ode dňa účinnosti zmluvy.
2. Attachment A is amended to include:	2. Príloha A sa mení a dopĺňa tak, aby zahŕňala:
A-14 <u>Monthly Administrative Fee.</u> In acknowledgement of the administrative efforts required to manage the logistics of multiple enrolled Trial Subjects which efforts were not contemplated by the parties at the time of execution of the original CTA, Institution/Principal Investigator will be compensated at fair market value ("FMV") for additional time and resources required to manage concurrent enrollment of a high number of Trial Subjects. If Institution/Principal Investigator at any time have nine (9) or more concurrent Trial Subjects within a monthly window they will be reimbursed at EUR 1,046.70 for that calendar month. Additional compensation for these efforts will begin to apply when concurrent enrollment reaches nine (9) patients and from the effective date of this Amendment and only during the duration of such concurrent enrollment. Institution/Principal Investigator agree that no payments shall be made to Trial Subjects for enrollment in the Trial other than permitted expenses.	A-14 <u>Mesačný administratívny poplatok.</u> Na uznanie administratívnej práce potrebnej na riadenie logistiky viacerých zaradených účastníkov klinického skúšania, s ktorou zmluvné strany nepočítali v čase podpisu pôvodnej zmluvy o klinickom skúšaní budú zdravotnícke zariadenie/hlavný skúšajúci kompenzovaný v primeranej trhovej hodnote (ďalej len „PTH“) za dodatočný čas a zdroje potrebné na riadenie súbežného zaraďovania vysokého počtu účastníkov klinického skúšania. Ak budú mať v ktoromkoľvek momente zdravotnícke zariadenie/hlavný skúšajúci deväť (9) alebo viac súbežných účastníkov klinického skúšania v rámci časového okna jeden mesiac, dostanú za daný kalendárny mesiac uhradené EUR 1,046.70 . Dodatočná úhrada za túto prácu sa začne uplatňovať vtedy, keď súbežné zaraďovanie dosiahne deväť (9) pacientov a od dátumu účinnosti tohto dodatku a len počas trvania takéhoto súbežného zaraďovania. Zdravotnícke zariadenie/hlavný skúšajúci súhlasia s tým, že účastníkom klinického skúšania nebudú za zaraďenie do klinického skúšania uhradené žiadne iné platby okrem povolených výdavkov.
3. As of 3 January 2019, CRO has changed its legal name from "INC Research UK Limited" to "Syneos Health UK Limited" and is now defined as "CRO". As of 29 May 2018, location of CRO has changed as below.	3. S účinnosťou od 3. januára 2019 sa obchodné meno CRO zmenilo z „INC Research UK Limited“ na „Syneos Health UK Limited“ a spoločnosť sa teraz uvádza ako „CRO“. S účinnosťou od 29. mája 2018 sa adresa CRO zmenila, ako je uvedené nižšie.
a. Consequently any and all references to CRO's name and address shall refer to the following:	a. V dôsledku toho sa všetky odkazy na názov a adresu CRO budú vzťahovať na spoločnosť:

Syneos Health UK Limited	Syneos Health UK Limited
Farnborough Business Park	Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road	1 Pinehurst Road
Farnborough	Farnborough
Hampshire	Hampshire
GU14 7BF, UK	GU14 7BF, Veľká Británia
b. Section A-13 (Invoices) of Attachment A (Payment Terms) is amended to revise CRO's details for invoices as follows:	b. V článku A-13 (Fakturácia) Prílohy A (Platobné podmienky) sa upravujú kontaktné údaje CRO pre fakturačné účely takto:
Attn. Investigator Payment Department	Do rúk: Investigator Payment Department
Syneos Health UK Limited	Syneos Health UK Limited
Farnborough Business Park	Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road	1 Pinehurst Road
Farnborough	Farnborough
Hampshire	Hampshire
GU14 7BF, UK	GU14 7BF, Veľká Británia
VAT: GB806650142	IČ DPH: GB806650142
Re: Project Code 1009548	Vec: Kód projektu 1009548
E-mail: SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com	E-mail: SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com
All payment related queries may be directed to:	Všetky otázky k platbám možno zaslať na adresu:
SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com	SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com
4. Defined terms used in this Amendment and not defined herein will have the same meanings assigned such terms in the Agreement.	4. Definované výrazy použité v tomto dodatku, ktoré nie sú definované v tomto dokumente, budú mať rovnaký význam, ako je uvedené v zmluve.
5. All other provisions of the Agreement shall remain unaltered and given full force and effect.	5. Všetky ostatné ustanovenia zmluvy zostanú nezmenené a plne účinné.
[SIGNATURE PAGE FOLLOWS]	[NASLEDUJE STRANA S PODPISMI]

This Amendment has been executed in 3 (three) equal original counterparts in English and Slovak language. In case of any conflict between the English and Slovak version of this Amendment, the Slovak version will prevail. This Amendment becomes effective on the day following the date of its publication in the central register of contracts administered by the Central Governmental Office of the Slovak Republic.	Tento dodatok je vyhotovený v 3 (troch) origináloch), v anglickom a slovenkom jazyku, pričom každý z nich sa po podpise všetkými zmluvnými stranami považuje za originál a má rovnaký právny účinok. V prípade rozporu slovenského a anglického textu tohto dodatku, text v slovenskej jazykovej verzii je smerodajný. Tento dodatok nadobúda platnosť dňom jeho podpisu zmluvnými stranami a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jeho zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády SR.
Agreed to and accepted:	Súhlasím a prijímam:

CRO / CRO**INSTITUTION / ZDRAVOTNÍCKE
ZARIADENIE**_____
Signature / podpis_____
Signature / podpis_____
Printed Name / meno tlačným písmom_____
Printed Name / meno tlačným písmom_____
Title / titul_____
Title / titul_____
Date / dátum_____
Date / dátum**SPONSOR / ZADÁVATEĽ****PRINCIPAL INVESTIGATOR /
HLAVNÝ SKÚŠAJÚCI**(CRO for and on behalf of Sponsor) /
(podpísané CRO za zadávateľa a v jeho mene)_____
Signature / podpis_____
Signature / podpis_____
Printed Name / meno tlačným písmomMUDr. Marek Káčerik, Ph.D.

Printed Name / meno tlačným písmom_____
Title / titulHlavný skúšajúci

Title / titul_____
Date / dátum_____
Date / dátum

ATTACHMENT B/ PRÍLOHA B
FINANCIAL ARRANGEMENTS WORKSHEET/ HÁROK S FINANČNÝMI
PODMIENKAMI

FINANCE SUMMARY BOX/ RÁMČEK S FINANČNÝM ZHRNUTÍM	
Invoice Currency/ Mena faktúry:	EURO/ EURO
Payment Base/ Platobný základ:	Visit Based/ Na základe návštev
Effective Date/ Dátum účinnosti:	This Agreement will become effective upon signature of each contracting party and legally binding on the day following its publication in the Central Register of agreement, managed by the Office of the Government. / Táto Zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpisu stranami Zmluvy a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády SR.
INC Contracting Entity/ Zmluvná entita INC:	Syneos Health UK Limited/ Syneos Health UK Limited

**GRANT AMOUNTS PAYABLE TO THE INSTITUTION FOR EACH ENROLLED TRIAL
SUBJECT: / FINANČNÁ ODMENA ZDRAVOTNÍCKEMU ZARIADENIU ZA KAŽDÝ
SUBJEKT SKÚŠANIA ZAPÍSANÝ DO SKÚŠANIA:**

Trial Subject Visits¹ / Návštevy účastníka skúšania¹:	Visit Cost (each) / Náklady na náštevku (každú)
Visit 1 / Screening / 1. návšteva / Skrining	€ 272.22
Visit 2 / Day 1 / 2. návšteva / 1. deň	€ 264.83
Visit 3 / Week 4 / 3. návšteva / 4. týždeň	€ 243.38
Visit 4 / Week 8 / 4. návšteva / 8. týždeň	€ 243.38
Visit 5 / Week 12 / 5. návšteva / 12. týždeň	€ 243.38
Visit 6 / Week 16 / 6. návšteva / 16. týždeň	€ 243.38
Visit 7 / Week 20 / 7. návšteva / 20. týždeň	€ 243.38
Visit 8 / Week 24 / 8. návšteva / 24. týždeň	€ 254.81
Visit 9 / Week 28 / 9. návšteva / 28. týždeň	€ 243.38
Visit 10 / Week 32 / 10. návšteva / 32. týždeň	€ 243.38
Visit 11 / Week 36 / 11. návšteva / 36. týždeň	€ 334.82
Visit 12 / Week 40 / 12. návšteva / 40. týždeň	€ 243.38
Visit 13 / Week 44 / 13. návšteva / 44. týždeň	€ 243.38
Visit 14 / Week 48 / 14. návšteva / 48. týždeň	€ 286.46
Visit 15 / Week 52 / 15. návšteva / 52. týždeň	€ 243.38
Visit 16 / Week 56 / 16. návšteva / 56. týždeň	€ 243.38
Visit 17 / Week 60 / 17. návšteva / 60. týždeň	€ 243.38
Visit 18 / Week 64 / 18. návšteva / 64. týždeň	€ 243.38
Visit 19 / Week 68 / 19. návšteva / 68. týždeň	€ 243.38
Visit 20 / Week 72 / 20. návšteva / 72. týždeň	€ 270.64
Visit 21 / Week 76 / 21. návšteva / 76. týždeň	€ 243.38
Visit 22 / Week 80 / 22. návšteva / 80. týždeň	€ 243.38
Visit 23 / Week 84 / 23. návšteva / 84. týždeň	€ 243.38
Visit 24 / Week 88 / 24. návšteva / 88. týždeň	€ 243.38
Visit 25 / Week 92 / 25. návšteva / 92. týždeň	€ 243.38
Exit Visit / Visit 26 / Week 96 / Výstupná návšteva / 26. návšteva / 96. týždeň	€ 225.80
Total Per Trial Subject Cost for all Completed Visits / Celkové náklady na účastníka skúšania za všetky vykonané návštevy:	€ 6,533.73

Additional Treatment Related Costs ² / Náklady súvisiace s dodatočnou liečbou ²	
Urine Pregnancy Test / Tehotenský test z moču	€ 9.38
Blood Sampling for PK and Immunogenicity Testing/Handling/Shipping (in a subgroup of patients where feasible) - central lab / Odber vzoriek krvi na FK a testovanie imunogenicity Testovanie/Manipulácia/Odoslanie (v podskupine pacientov, u ktorých to je možné) do centrálného laboratória	€ 23.45
Specular Microscopy (specific sites only, in a subgroup of subjects for both eyes) / Zrkadlová mikroskopia (len konkrétne pracoviská, v podskupine účastníkov pre obe oči)	€ 35.17
OCT-A, study eye (in a subgroup of patients where feasible) / OCT-A, skúšané oko (v podskupine pacientov, u ktorých to je možné)	€ 15.83
Widefield OCT, study eye (in a subgroup of patients where feasible) / Širokohlé OCT, skúšané oko (v podskupine pacientov, u ktorých to je možné)	€ 15.83
Reconsent in connection with Protocol Amendment / Opätovné získanie súhlasu v súvislosti so zmenou protokolu	€ 21.10
Interval History (AEs review) as needed outside scheduled timepoints in accordance with the Protocol / Anamnéza intervalov (posúdenie AE) podľa potreby mimo plánovaných časových bodov, v súlade s protokolom	€ 7.04
Interval History (concomitant medications review) as needed outside scheduled timepoints in accordance with the Protocol / Anamnéza intervalov (posúdenie súbežne podávaných liekov) podľa potreby mimo plánovaných časových bodov, v súlade s protokolom	€ 6.33
BCVA by ETDRS, both eyes as needed outside scheduled timepoints in accordance with the Protocol / BCVA podľa ETDRS, obe oči podľa potreby mimo plánovaných časových bodov, v súlade s protokolom	€ 11.25
Ophthalmological Exam (includes manifest refraction, slit-lamp biomicroscopy, IOP (at Visit 1, Visit 96 and Unscheduled Visit), dilated indirect ophthalmoscopy as per Protocol time points) as needed outside scheduled timepoints in accordance with the Protocol / Oftalmologické vyšetrenie (vrátane manifestnej refrakcie, biomikroskopie štrbinovou lampou, IOP (na 1. návšteve, 96. návšteve a neplánovanej návšteve), nepriamej oftalmoskopie s dilatovanou zornicou v časových bodoch podľa protokolu) podľa potreby mimo plánovaných časových bodov, v súlade s protokolom	€ 28.14
SD-OCT, study eye (bilateral at key visits) as needed outside scheduled timepoints in accordance with the Protocol / SD-OCT, skúšané oko (obe oči pri kľúčových návštevách) podľa potreby mimo plánovaných časových bodov, v súlade s protokolom	€ 31.65
Unscheduled Visit (Up to a maximum amount) ³ / Neplánovaná návšteva (až do maximálnej sumy) ³	€ 137.87
Screen Failure ⁴ / Zlyhanie pri skríningu ⁴	€ 272.22
Additional Trial Related Costs ⁶ / Dodatočné náklady súvisiace s klinickým skúšaním ⁶	
One-time Pharmacy Start-up fee / Jednorazový start up poplatok lekární	€ 700.00
Site Start-up Costs (one-time fee, includes administrative document preparation, staff training and Protocol review)	€ 1,000.00
Monthly administrative fee / Měsíční administrativní	€ 314.01

poplatok	
----------	--

¹ Cost inclusive of, but is not limited to, the following: staff time with the Trial Subject during procedures, AE/SAE reporting, CRF/eCRF completion, meeting attendance, audits, monitoring visits, registration and confirmation of visit in IxR system and assignment of subject and randomization numbers. / Náklady zahŕňajú, okrem iného: čas zamestnancov strávený pri účastníkoch skúšania počas procedúr, hlásenie AE/SAE, vyplňanie CRF/eCRF, účasť na stretnutiach, audity, monitorovacie návštevy, registrácia a potvrdenie návštevy v systéme IxR a priradovanie účastníckych a randomizačných čísel.

² If applicable, will be reimbursed after CRF data is entered by Institution. / Ak je to aplikovateľné, uhradí sa potom, čo zdravotnícke zariadenie zadá údaje do CRF.

³ Will be reimbursed based on actual procedures and services performed after receipt of invoice reflecting actual costs. Reimbursement for each Unscheduled Visit shall not exceed the amount set forth above unless approved by Sponsor or Syneos Health in writing. / Bude uhradené na základe skutočne vykonaných procedúr a služieb po prijatí faktúry uvádzajúcej skutočné náklady. Úhrada za každú neplánovanú návštevu nesmie prekročiť sumu uvedenú vyššie bez písomného schválenia zadávateľom alebo spoločnosťou Syneos Health.

⁴ Pursuant to section A-7 (Screen Failures) of Attachment A (Payment Terms), Screen Failures will be reimbursed at a ratio of one (1) Screen Failure for every three (3) Trial Subjects randomized. Failure to adhere to the above limits will not create Sponsor or Syneos Health liability for any compensation attributed to the non-adherence to these terms and conditions of payment. / Podľa oddielu A-7 (Zlyhania pri skríningu) prílohy A (Platobné podmienky) sa zlyhania pri skríningu budú uhrádzať v pomere jedno (1) zlyhanie pri skríningu na každých troch (3) randomizovaných účastníkov klinického skúšania. Nedodržaním vyššie uvedených obmedzení nevzniká povinnosť úhrady zadávateľovi ani spoločnosti Syneos Health z dôvodu nedodržania týchto platobných podmienok.

⁶ Will be reimbursed after receipt of invoice. / Bude uhradené po prijatí faktúry.

"INVOICE" = invoiced items will be reimbursed by Sponsor under terms in Attachment A (Payment Terms). / „FAKTÚRA“ = fakturované položky budú uhradené zadávateľom podľa podmienok prílohy A (Platobné podmienky).

Payments will be prorated based on number of visits completed; visit payments will be based upon CRFs completed. / Platby budú alikvótne na základe počtu vykonaných návštev; platby za návštevy budú založené na vyplnených formulároch CRF.

**GRANT AMOUNTS PAYABLE TO PRINCIPAL INVESTIGATOR FOR EACH ENROLLED
TRIAL SUBJECT: / FINANČNÁ ODMENA HLAVNÉHO SKÚŠAJÚCEHO ZA KAŽDÝ
SUBJEKT SKÚŠANIA ZAPÍSANÝ DO SKÚŠANIA:**