

**AMENDMENT NO. 3 TO THE CENTRE FOR
CONDUCTING CLINICAL STUDY DATED**

08-FEB-2017

Concluded under Section 1746/2 and seq. of the Act No. 89/2012 Coll., the Civil Code, as amended, on the day stated below, by and between:

GCP – Service International s.r.o with its registered office at Pekařská 695/10b, PSČ 155 00, Praha 5, Czech Republic, entered in the register of kept by District Court of Prague, file number C217272, identification number 02249782, tax identification number CZ 02249782, represented by [REDACTED], as a clinical research organization, hereinafter referred to as “CRO”,

and

Faculty Hospital in Motol, government organization, located at V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, VAT: 00064203, ID: CZ 00064203, , represented by [REDACTED] hereinafter referred to as “the Centre”,

Herinafter individually or collectively referred to as the “Party” or the “Parties”.

Regarding to the fact that the Protocol was amended and regarding to the fact that the clinical trial was extended to „ Second open label extension“ of Step 2 (hereinafter reffered to as the „OLE II“) and therefore number of patient visits was increased which is associated to payment adjustment, the Parties conclude the following amendment No. 3 to the centre for conducting clinical study dated 8. 2. 2017 (hereinafter referred to as “Amendment”) as follows:

**DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ S ŘEŠITELSKÝM
CENTREM O PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ ZE DNE**

8. února 2017

Uzavřený podle ustanovení § 1746 odst. 2 a násl. zákona č. 89/2012Sb., občanského zákoníku, ve znění pozdějších předpisů, níže uvedeného dne mezi:

GCP–Service International, s.r.o. se sídlem na adrese Pekařská 695/10b, PSČ 155 00, Praha 5, Česká republika zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem, sp. zn. C217272, IČ 02249782, DIČ CZ02249782, zastoupená [REDACTED] jako smluvní výzkumná organizace, dále jen „CRO“,

a

Fakultní nemocnice v Motole, státní příspěvková organizace, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČO: 00064203, DIČ: CZ 00064203, zastoupená [REDACTED] dále jen „poskytovatel zdravotních služeb“,

Dále jednotlivě nebo společně označovány jako "strana" nebo "strany".

Vzhledem k tomu, že došlo ke změně Protokolu, a vzhledem k tomu, že došlo k prodloužení klinického hodnocení o tzv. Druhou nezaslepenou fázi Kroku 2 (dále jen „OLE II“) a tudíž i přidání počtu návštěv, které souvisejí s úpravou plateb, uzavírají tímto Strany dodatek č. 3 ke smlouvě s řešitelským centrem o provádění klinického hodnocení ze dne 8. 2. 2017 (dále jen „Dodatek“) následovně:

Original version:

“Study” means „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS)” and/or „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) „A 12 weeks open label extension“

Is replaced:

“Study” means „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS)” and/or „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) „Second 12 weeks open label extension“

Original version:

7.3. The Parties agree that the expected remuneration for Investigator, Investigating Team and the Centre in total for Full Study completion shall per each Patient amount to an equivalent in CZK of the amount of Euro 1,850 for Step 1 and Step 2 and 729 EUR for OLE, and 2 579 EUR in Total (hereinafter referred to as the „Expected Remuneration“).

Is replaced:

7.3. The Parties agree that the expected remuneration for Investigator, Investigating Team and the Centre in total for Full Study completion shall per each Patient amount to an equivalent in CZK of the amount of Euro 1,850 for Step 1 and Step 2 and 729 EUR for OLE, and 849 EUR for OLE II, and 3 428 EUR in Total (hereinafter referred to as the „Expected Remuneration“).

Original version:

7.6. Remuneration amounting to expected remuneration will be paid only for patients who participate in the study during its entire term and who are monitored in the manner fully in accordance with this contract and study terms. Remuneration for patients who do not participate in the study during its entire term shall be calculated by reduction of the expected remuneration in proportion of the number of performed tasks of the investigator according to the protocol towards the given

Původní znění:

„Klinickým hodnocením” se rozumí „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS)” a/nebo „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) „A 12 weeks open label extension“

Je nahrazeno:

„Klinickým hodnocením” se rozumí „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS)” a/nebo „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose, multi-centre safety and efficacy study of co-administration of tefensine/metoprolol in subjects with Prader-Willi syndrome (PWS) „Second 12 weeks open label extension“

Původní znění:

7.3. Smluvní strany se dohodly, že předpokládaná výše odměny pro řešitelské centrum celkem za kompletní provedení klinického hodnocení se za každý subjekt hodnocení bude rovnat částce v Kč odpovídající částce 1.850 EUR za Krok 1 a Krok 2 a 729 EUR za OLE, celkem 2 579 EUR (dále jen „Předpokládaná Odměna“).

Je nahrazeno:

7.3. Smluvní strany se dohodly, že předpokládaná výše odměny pro řešitelské centrum celkem za kompletní provedení klinického hodnocení se za každý subjekt hodnocení bude rovnat částce v Kč odpovídající částce 1.850 EUR za Krok 1 a Krok 2 a 729 EUR za OLE, 849 EUR za OLE II, celkem 3 428 EUR (dále jen „Předpokládaná Odměna“).

Původní znění:

7.6. Odměna ve výši Předpokládané Odměny bude vyplacena pouze za subjekty hodnocení, které se klinického hodnocení účastní po celou dobu jeho trvání, a které jsou sledovány způsobem plně v souladu s touto smlouvou a podmínkami klinického hodnocení. Za subjekty hodnocení, které se klinického hodnocení neúčastní po celou dobu jeho trvání, bude výsledná odměna vypočtena krácením Předpokládané Odměny poměrem počtu uskutečněných úkonů zkoušejícího podle Protokolu se subjektem hodnocení k jejich počtu celkem předepsanému

patient to the number scheduled for the whole term of the study/according to the following proportion:

Task: share from expected remuneration (Step 2):

[REDACTED]

Is replaced:

7.6. Remuneration amounting to expected remuneration will be paid only for patients who participate in the study during its entire term and who are monitored in the manner fully in accordance with this contract and study terms. Remuneration for patients who do not participate in the study during its entire term shall be calculated by reduction of the expected remuneration in proportion of the number of performed tasks of the investigator according to the protocol towards the given patient to the number scheduled for the whole term of the study/according to the following proportion:

[REDACTED]

Original version:

2.2. The Study will be conducted at the Centre in the period from 01/2017 to 11/2017 with reservation of Paragraph 1.5 above and Article 8. below.

Is replaced:

2.2. The Study will be conducted at the Centre in the period from 01/2017 to 08/2019 with reservation of Paragraph 1.5 above and Article 8. below.

pro celou dobu trvání klinického hodnocení/dále uvedeným poměrem:

Úkon: Podíl z Předpokládané Odměny (Krok 2):

[REDACTED]

Je nahrazeno:

7.6. Odměna ve výši Předpokládané Odměny bude vyplacena pouze za subjekty hodnocení, které se klinického hodnocení účastní po celou dobu jeho trvání, a které jsou sledovány způsobem plně v souladu s touto smlouvou a podmínkami klinického hodnocení. Za subjekty hodnocení, které se klinického hodnocení neúčastní po celou dobu jeho trvání, bude výsledná odměna vypočtena krácením Předpokládané Odměny poměrem počtu uskutečněných úkonů zkoušejícího podle Protokolu se subjektem hodnocení k jejich počtu celkem předepsanému pro celou dobu trvání klinického hodnocení/dále uvedeným poměrem:

[REDACTED]

Původní znění:

2.2 Klinické hodnocení bude probíhat v řešitelském centru v období od 01/2017 do 11/2017, ustanovení odstavce 1.5 výše a článku 8. níže tím není dotčeno.

Je nahrazeno:

2.2 Klinické hodnocení bude probíhat v řešitelském centru v období od 01/2017 do 08/2019, ustanovení odstavce 1.5 výše a článku 8. níže tím není dotčeno.

An integral part of this Amendment is the Economic analysis listed in Appendix No 1.

Other arrangements of the Contract with the centre for conducting clinical study remain unchanged.


CLOSING PROVISION

The Amendment has been executed in 2 counterparts of Czech and English language versions, one for the Provider of medical services and one for CRO; in case of discrepancies between interpretation of particular language versions, the Czech version shall prevail. The amendment shall come into force by signature of the last contracting party and effective as of the date of publication in the register of contracts in accordance with Act No. 340/2015 Coll., on register of contracts, and contractual arrangements.

Za CRO (On behalf of CRO) – **GCP-Service International, s.r.o.:**
 (Managing Director)

Signature

In Prague, on (v Praze dne) _____
Place Date

Za poskytovatele zdravotních služeb (On behalf of the Provider of medical services) **Fakultní nemocnice v Motole:**
 | **Fakultní nemocnice v Motole (director of Faculty Hospital in Motol)**

Signature

In Prague, on _____
Place Date

For recognition and acceptance / Pro uznání a přijetí
Zkoušející (Investigator):



Podpis (signature)

V _____, dne _____
Místo (place) Datum (date)

Nedílnou součástí tohoto Dodatku je Ekonomický rozbor uvedený v Příloze č. 1 tohoto Dodatku.

Ostatní ujednání Smlouvy s řešitelským centrem o provádění klinického hodnocení zůstávají beze změny.

ZÁVĚREČNÉ UJEDNÁNÍ

Dodatek byl vyhotoven ve 2 stejnopisech v anglické a české jazykové verzi, z nichž poskytovatel zdravotních služeb obdrží jeden a CRO jeden; v případě rozporů mezi výklady jednotlivých jazykových verzí je rozhodný text český.

Dodatek vstoupí v platnost podpisem poslední smluvní strany, a v účinnost dnem zveřejnění v registru smluv v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, a smluvním ujednáním.

Příloha č. 1/ Appendix No 1. – Ekonomický rozbor/Economic analysis