

<p align="center"><b>Amendment No. 2 of Clinical Trial Agreement</b></p>	<p align="center"><b>Dodatek č. 2 Smlouvy o klinickém hodnocení</b></p>
<p>This amendment No. 2 to the Clinical Trial Agreement dated 13-Oct-2017 (the "Amendment") is entered into by and between <b>Medpace Clinical Research, LLC</b>, with its principal office and place of business at 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227 U.S.A. represented by _____, M.D., M.Sc., Ph.D., Clinical Trial Manager, on the basis of a power of attorney ("Medpace"), acting in its own name and for and on behalf of and in the name of Incyte Corporation, located at 1801 Augustine Cut Off, Wilmington, Delaware 19803, U.S.A. ("Sponsor");</p> <p>and</p> <p><b>Ustav hematologie a krevní transfuze</b> having an address at U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Czech Republic, ID: 00023736, represented by prof. _____ Ph.D., MBA, Director ("Institution");</p> <p>and _____ having his permanent address at _____ Czech Republic ("Principal Investigator").</p> <p>RECITALS:</p> <p>WHEREAS, the parties entered into a Clinical Trial Agreement as of 13-October-2017 (the "Agreement") pursuant to which Principal Investigator is conducting a Study based on Sponsor's Protocol No. INCB 39110-301, entitled "GRAVITAS-301: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Itacitinib or Placebo in Combination With Corticosteroids for the Treatment of First-Line Acute Graft Versus-Host Disease" (the "Protocol"), and</p>	<p>Tento dodatek č. 2 ke Smlouvě o klinickém hodnocení ze dne 13. října 2017 (dále jen „dodatek“) uzavírají společnost <b>Medpace Clinical Research, LLC</b>, se sídlem a místem podnikání na adrese 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227 USA, zastoupená _____, M.Sc., Ph.D., manažerem klinického hodnocení na základě plné moci (dále jen „Medpace“), jednajícím svým jménem a rovněž jménem společnosti Incyte Corporation se sídlem 1801 Augustine Cut Off, Wilmington, Delaware 19803, U.S.A. (dále jen „Zadavatel“)</p> <p>a</p> <p><b>Ústav hematologie a krevní transfuze</b> se sídlem U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika, IČ: 00023736, zast. prof. _____ Ph.D., MBA, ředitelem (dále jen „zdravotnické zařízení“);</p> <p>a _____, trvale bydlícím v _____ republika (dále jen „hlavní zkoušející“).</p> <p>ODŮVODNĚNÍ:</p> <p>JELIKOŽ strany uzavřeli smlouvu o klinickém hodnocení ke dni 13. října 2017 (dále jen „smlouva“), v souladu s níž hlavní zkoušející provádí studii založenou na protokolu č. INCB 39110-301, s názvem „GRAVITAS-301: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící přípravky itacitinib nebo placebo v kombinaci s kortikosteroidy v první linii léčby akutní reakce štetu proti hostiteli (Graft-Versus-Host Disease)“, (dále jen „protokol“) a</p>

<p><b>WHEREAS</b>, via this Amendment, the parties wish to amend the Agreement to reflect budget changes required by the third and fourth amendments to the Protocol dated May 7, 2018 and August 13, 2018, respectively ("<b>Protocol Amendment</b>").</p> <p><b>NOW THEREFORE</b>, in consideration of the promises and mutual covenants herein contained, the sufficiency of which all parties acknowledge, the parties agree to the following amendments to the Agreement:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schedule A attached to the Agreement shall be deleted and replaced in its entirety with the Revised Schedule A attached to this Amendment as Attachment 1, to reflect the changes due to the Protocol Amendment.</li> <li>2. The Amendment is effective as of the day of publication in the Contracts Registry; however, parties agree that all changes covered by this Amendment are effective only as of the date of approval of the Protocol Amendment by relevant Ethics committee and State Institution for Drug Control.</li> <li>3. Defined terms in this Amendment shall have the same meaning assigned to them in the Agreement unless such terms are expressly defined in this Amendment.</li> <li>4. All other terms and conditions of the Agreement shall continue to have full force and effect.</li> </ol> <p><b>IN WITNESS WHEREOF</b>, the Parties hereto have executed this Amendment by proper persons thereunto duly authorized.</p> <p>[Signature page to follow]</p>	<p><b>VZHLEDEM K TOMU</b>, že tímto Dodatkem si strany přejí upravit smlouvu tak, aby odrážely změny rozpočtu vyplývající z třetího a čtvrtého dodatku protokolu ze dne 7. května 2018 a 13. srpna 2018 (dále jen "<b>dodatek protokolu</b>").</p> <p><b>PROTO</b>, po zvážení vzájemných příslibů a závazků uvedených ve smlouvě, a jejichž dostatečnost potvrdily všechny strany, se nyní smluvní strany dohodly na následujícím dodatku smlouvy.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Příloha A smlouvy se ruší a nahrazuje v plném rozsahu revidovanou verzí Přílohy A přiloženou k tomuto dodatku jako Příloha 1, aby byly zohledněny změny vyplývající z dodatku protokolu.</li> <li>2. Dodatek je účinný k datu uveřejnění v registru smluv, ale strany souhlasí, že všechny změny obsažené v tomto dodatku jsou účinné od data schválení dodatku protokolu příslušnou etickou komisí a Státním ústavem pro kontrolu léčiv.</li> <li>3. Definice uvedené v tomto dodatku mají stejný význam jako ve smlouvě, pokud není v tomto dodatku výslovně uvedeno jinak</li> <li>4. Veškerá další ustanovení a podmínky smlouvy zůstanou nadále platná a účinná.</li> </ol> <p><b>NA DŮKAZ ČEHOŽ</b>, smluvní strany, prostřednictvím k tomu řádně oprávněných osob, uzavřely tento dodatek.</p> <p>[Následuje podpisová strana]</p>
--	---

**Medpace Clinical Research, LLC**

In/ V Prague / Praze

Date / Dne ....

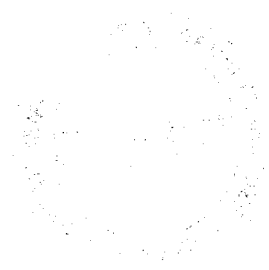
Clinical Trial Manager / manažer klinického hodnocení

**Ústav hematologie a krevní transfuze**

In/ V Prague / Praze

Date / Dne .

/Director / ředitel



**Principal Investigator / Hlavní zkoušející**

In/ V Prague / Praze

Date / Dne ...

Head Physician of the Transplant Unit and ICU / vedoucí lékař transplantační jednotky a JIP

<p><b>SCHEDULE A</b></p> <p><b>INCYTE CORPORATION</b> <b>PROTOCOL ID: INCB 39110-301</b></p> <p><b>SITE: 201</b> <b>SCHEDULE A VERSION: VERSION #2</b> <b>COUNTRY: CZECH REPUBLIC</b></p>	<p><b>PŘÍLOHA A</b></p> <p><b>INCYTE CORPORATION</b> <b>ID PROTOKOLU: INCB 39110-301</b></p> <p><b>PRACOVNÍSTĚ 201</b> <b>VERZE PŘÍLOHY A: VERZE Č. 2</b> <b>ZEMĚ: ČESKÁ REPUBLIKA</b></p>
---	--

## SCHEDULE A

### A1 STUDY BUDGET

Medpace, as Sponsor's payment agent, shall make payment to the payee specified in the Payee Information Table ("Payee") under this Agreement from funds escrowed by Sponsor for services provided according to the payment schedule below. All fees listed include institutional overhead and applicable taxes. VAT is not applicable because Medpace Clinical Research, LLC. is a US-based corporation. Should any changes to VAT law occur during the term of this Agreement, the party legally responsible shall be liable for VAT. Payments are based Electronic Data Entry (EDC)/electronic case report forms ("eCRFs"). All amounts shown herein are calculated in CZK.

#### A1.1 Fee for Each Evaluable Subject CZK

An "evaluable subject" is one who has been enrolled (randomized to treatment) and in whom all the applicable terms and conditions of the Protocol and this Agreement have been satisfied. Randomization occurs at Day 1.

### A2 SETUP FEES & VISIT PAYMENTS

Please check box if Payee must submit an invoice to Medpace prior to receiving payment. Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice.

#### A2.1 Setup Fees CZK

Table 1 - Setup Fees

FEES	COST
Non-Refundable Administrative Fee	CZK
Pharmacy Fee	CZK

## PŘÍLOHA A

### A1 ROZPOČET STUDIE

Společnost Medpace, jakožto plátce zastupující zadavatele, uhradí platbu příjemci plateb specifikovanému v tabulce informací o příjemci plateb (dále jen „příjemce plateb“), a to podle této smlouvy z vázaného účtu zadavatele určeného pro úhrady služeb poskytovaných podle rozvrhu plateb uvedeného níže. Všechny poplatky zahrnují instituční režijní náklady a příslušné daně. DPH se neuplatňuje, protože Medpace Clinical Research, LLC., je korporace se sídlem v USA. V případě, že během platnosti této smlouvy dojde k jakýmkoli změnám v zákoně o DPH, bude DPH hrazeno stranou, která za to ze zákona nese odpovědnost. Platby jsou založeny na Electronic Data Entry (EDC) / elektronických záznamech subjektů hodnocení („eCRF“). Všechny částky zde uvedené jsou vypočteny v Kč.

#### A1.1 Odměna za každý hodnotitelný subjekt

„Hodnotitelný subjekt“ je subjekt, který byl zařazen (randomizován k léčbě) a který splňuje všechny platné podmínky protokolu a této smlouvy. K randomizaci dojde první den.

### A2 POPLATKY ZA PŘÍPRAVU A POPLATKY ZA NÁVŠTĚVY

Zaškrtněte, prosím, políčko, pokud musí příjemce platby společnosti Medpace před přijetím platby předložit fakturu. Platba bude provedena do čtyřiceti pěti (45) dnů od přijetí faktury.

#### A2.1 Poplatky za přípravu

Tabulka 1 – poplatky za přípravu

POPLATKY	CENA
Nevratné administrativní poplatky	
Lékařenský poplatek	

<p>Payment will be made within forty-five (45) days of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsor declaring Institution to be ready for Study Initiation;</li> <li>• IRB/EC approval; and</li> <li>• Medpace's receipt of the fully executed Agreement.</li> </ul> <p><b>A2.2 Ongoing Payments</b></p> <p>Payments for Study subject visits, as set forth in Table below, will be paid on a quarterly basis for the actual number of Study subjects for whom eCRFs have been completed less ten per cent (10%) of each quarterly payment, which will be withheld until and paid with the final payment. The payee will issue an invoice corresponding to this payment summary of 90% of the relevant amounts shown in the table. Quarterly payments will be made within forty-five (45) days after the end of each quarter. The quarterly schedule may be offset from the calendar quarter.</p>	<p>Platba bude provedena do čtyřiceti pěti (45) dnů od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prohlášení zadavatele o tom, že je zdravotnické zařízení připraveno na zahájení studie,</li> <li>• schválení IRB/EK a</li> <li>• přijetí uzavřené smlouvy společností Medpace.</li> </ul> <p><b>A2.2 Průběžné platby</b></p> <p>Platby za návštěvy subjektů studie, jak je stanoveno v tabulce níže, budou hrazeny společností Medpace čtvrtletně a dle potřeby jako poměrné platby za skutečný počet subjektů studie, pro něž byly přijaty vyplněné záznamy eCRF, minus deset procent (10 %) z každé čtvrtletní platby, které budou zadrženy do doby závěrečné platby a uhrazeny společně s ní. Příjemce plateb vystaví fakturu, která bude odpovídat tomuto platebnímu přehledu ve výši 90% příslušných částek uvedených v tabulce. Čtvrtletní platby budou hrazeny do čtyřiceti pěti (45) dnů po skončení každého čtvrtletí. Čtvrtletní harmonogram se může odchýlit od kalendářního čtvrtletí.</p>
--	---

Table 2 - Fees for Completed Clinical Visits for Randomized Subjects

VISIT	FEE
Screening	CZK
Day 1	CZK
Day 7	CZK
Day 14	CZK
Day 21	CZK
Day 28	CZK
Day 35	CZK
Day 42	CZK
Day 49	CZK
Day 56	CZK
Day 84	CZK
Day 100	CZK
Day 112	CZK
Day 140	CZK
Day 168	CZK
Day 180	CZK
Day 196	CZK
Day 224	CZK
Day 252	CZK
Day 280	CZK
Day 308	CZK
Day 336	CZK
Day 365	CZK
EOT	CZK
Safety Follow Up	CZK
GVHD Follow Up	CZK
Survival Follow Up	CZK
<b>TOTAL PER PATIENT</b>	<b>CZK</b>
Retreatment	CZK
Retreatment End of Treatment Visit	CZK
Additional Survival Follow Up	CZK
Combined Screening/Day 1 Visit	CZK

**A2.3 Screen Failures**

Table 3 - Screen Failures

VISIT OF FAILURE	COST
Screening	CZK

Tabulka 2 – odměny za dokončené klinické návštěvy randomizovaných subjektů

NÁVŠTEVA	POPLATEK
Vstupní období	
Den 1	
Den 7	
Den 14	
Den 21	
Den 28	
Den 35	
Den 42	
Den 49	
Den 56	
Den 84	
Den 100	
Den 112	
Den 140	
Den 168	
Den 180	
Den 196	
Den 224	
Den 252	
Den 280	
Den 308	
Den 336	
Den 365	
Konec léčby	
Následné sledování bezpečnosti	
Následné sledování GVHD (Graft-Versus-Host Disease)	
Sledování přežívání	
<b>CELKEM NA PACIENTA</b>	
<b>Přelčení</b>	
Návštěva na konci léčby po přelčení	
Dodatečné sledování přežívání	
Kombinovaná návštěva screening / Den1	

**A2.3 Neúspěšný screening**

Tabulka 3 – neúspěšný screening

NÁVŠTEVA S NEÚSPĚŠNÝM SCREENINGEM	CENA
Vstupní období	

Payee will be reimbursed for a maximum of five (5) Screen Failures. Thereafter, Payee will be reimbursed for an additional five (5) Screen Failures for every one (1) Evaluable Subject enrolled in accordance with the Protocol on a 5:1 ratio. Payment will be made for screen failures for whom Medpace has received all appropriate documentation of procedures/visits completed with the next scheduled payment owed to the Payee. Eligible screen failure payment will be based on the order (by date) of when the subject is consented.

#### A2.4 Final Payment

Final payment for all services performed under this Agreement will be paid to Payee by Medpace after:

- Final resolution of all queries;
- Upon final acceptance of all eCRFs;
- The receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by Sponsor;
- The return of all unused Study Drug, Study supplies (including any equipment provided by Sponsor) and Confidential Information to Sponsor; and
- Upon completion of all other applicable conditions set forth in the Agreement.

#### A2.5 Archiving Fee CZK

A one-time payment, payable with final payment.

#### A2.6 Patient Reimbursement Travel CZK

Medpace shall pay Payee for costs related to patient travel costs at a rate of CZK per visit, based on the actual number of Study subjects for whom completed eCRFS have been accepted by Sponsor or Sponsor's representative. Payment will be made with the next scheduled payment.

Additional funds may be available for travel costs exceeding CZK per visit upon request, with documentation of receipts and prior approval from the Sponsor. Payment will be made within forty-five (45)

Příjemce obdrží náhradu za maximálně pět (5) neúspěšných screeningů. Dále bude Příjemci poskytnuta náhrada za dalších pět (5) neúspěšných screeningů za každý jeden (1) Hodnotitelný subjekt zapsaný dle Protokolu v poměru 5:1. Platba za neúspěšné screeniny bude uhrazena, jakmile společnost Medpace obdrží veškerou příslušnou dokumentaci o provedených úkonech / uskutečněných návštěvách spolu s další plánovanou platbou pro příjemce. Nárok na platbu za neúspěšný screening bude vycházet z pořadí (podle data), kdy subjekt poskytl souhlas.

#### A2.4 Závěrečná platba

Závěrečná platba za všechny služby provedené podle této smlouvy bude společností Medpace příjemci plateb uhrazena po:

- konečném vyřešení všech dotazů,
- konečném přijetí všech záznamů eCRF,
- přijetí a schválení jakýchkoli nedodaných regulačních dokumentů dle požadavků zadavatele,
- vrácení veškerého nespotebovaného hodnoceného přípravku, zásob materiálů pro studii (včetně veškerého vybavení poskytnutého zadavatelem) a důvěrných informací zadavateli,
- splnění všech dalších platných podmínek stanovených ve smlouvě.

#### A2.5 Archivační poplatek

Jednorázová platba splatná spolu se závěrečnou platbou.

#### A2.6 Náhrada cestovních výdajů pro pacienta

Společnost Medpace uhradí příjemci plateb cestovní výlohy ve výši za návštěvu podle skutečného počtu subjektů studie, za něž zadavatel nebo zástupce zadavatele přijal vyplněné záznamy eCRF. Platba bude uhrazena spolu s příští plánovanou platbou.

Na vyžádání mohou být k dispozici další prostředky na úhradu cestovních nákladů překračujících výši



<p>days upon receipt of invoice and supporting documentation.</p>	<p>na návštěvu, pokud budou předloženy příslušné doklady a budou předem schváleny zadavatelem. Platba bude uhrazena do čtyřiceti pěti (45) dnů po přijetí faktury a podkladové dokumentace.</p>
<p><b>A3 INVOICEABLE ITEMS</b></p> <p>Payment will be made within forty-five (45) days of receipt of invoice and supporting documentation if applicable and requested.</p> <p><b>A3.1 Unscheduled Visit</b></p> <p>Unscheduled Visit must be entered into EDC and visit must occur after randomization. Unscheduled Visit will not be payable if it occurs on the same date as another visit. Payment shall be made according to procedures performed within forty-five (45) days of receipt of an itemized invoice and supporting documentation.</p> <p><b>A3.2 Unitized Procedures/Costs</b></p> <p>Payment will be made for procedures listed in attached Exhibit A if required by the protocol and not considered as standard of care.</p> <p><b>A3.3 Additional Study-necessitated Fees</b></p> <p>Payee will be reimbursed at actual cost for any other unforeseen but reasonable procedures or costs necessitated by the Study or Protocol (and any amendments thereto) and pre-approved by Medpace/Sponsor.</p> <p><b>A3.4 Nominal equipment</b></p> <p>Institution will be provided with the following equipment to be used solely in connection with performance of the Study</p> <p><b>Item:</b> ECOA Tablet with SIM Card</p> <p><b>Quantity:</b> 1</p> <p><b>Estimated Value:</b> CZK</p> <p>Promptly following the completion or earlier termination of the Study, at Sponsor's direction and</p>	<p><b>A3 FAKTUROVATELNÉ POLOŽKY</b></p> <p>Platba bude uhrazena do čtyřiceti pěti (45) dnů po přijetí faktury a podpůrné dokumentace, pokud bude relevantní a vyžádána.</p> <p><b>A3.1 Neplánovaná návštěva</b></p> <p>Neplánovaná návštěva musí být zadána do EDC před uzamčením databáze a návštěva se musí uskutečnit po randomizaci. Pokud se neplánovaná návštěva uskuteční ve stejný den jako jiná návštěva, tato nebude hrazena. Platba bude uhrazena do čtyřiceti pěti (45) dnů po přijetí faktury a podkladové dokumentace.</p> <p><b>A3.2 Sjedenocené úkony / náklady</b></p> <p>Platba bude uhrazena za níže jmenované procedury, pokud to vyžaduje protokol a pokud to není považováno za standard péče.</p> <p><b>A3.3 Další odměny plynoucí z potřeb studie</b></p> <p>Příjemce plateb obdrží náhradu skutečných nákladů za jiné nepředvídané, avšak přiměřené úkony nebo náklady plynoucí ze studie nebo protokolu (a jeho případných dodatků) a předem schválené společností Medpace / zadavatelem.</p> <p><b>A3.4 Standardní vybavení</b></p> <p>Instituce bude mít k dispozici následující vybavení pro použití výhradně pro účely Studie.</p> <p><b>Položka:</b> tablet ECOA se SIM kartou</p> <p><b>Množství:</b> 1</p> <p><b>Předpokládaná hodnota:</b></p>

<p>expense, Institution shall return Equipment to Sponsor.</p>	<p>Okamžitě po dokončení nebo předčasném ukončení studie, na nařízení a náklady zadavatele, Instituce vrátí vybavení zadavateli.</p>
<p><b>A4 MEDPACE RIGHTS</b></p> <p>Medpace reserves the right to suspend payments due to Payee, if Principal Investigator and/or Institution do not complete data entry, query resolutions, and electronic signatures on eCRFs and/or provide regulatory documents to Medpace within timelines defined by the project team. Payments will resume once the missing or incomplete information is resolved.</p>	<p><b>A4 PRÁVA SPOLEČNOSTI MEDPACE</b></p> <p>Společnost Medpace si vyhrazuje právo zdržet platby splatné příjemci plateb, pokud hlavní zkoušející a/nebo zdravotnické zařízení neposkytnou společnosti Medpace úplná data, vyplněné formuláře pro objasnění údajů, elektronické podpisy na eCRF a/nebo regulační dokumenty v termínech definovaných projektovým týmem. Platby budou uvolněny až po doplnění chybějících nebo neúplných informací.</p>
<p><b>A5 MEDPACE INVOICING</b></p> <p>All payment inquiries and invoices submitted shall include the Protocol number and Principal Investigator name and be sent to the following:</p> <p>Email: <a href="mailto:siteinvoices@medpace.com">siteinvoices@medpace.com</a>  Phone: 513-579-9911</p> <p><b>Medpace Clinical Research, LLC.</b>  Attn: Clinical Operations Site Payments  5375 Medpace Way  Cincinnati, Ohio 45227</p>	<p><b>A5 MEDPACE FAKTURACE</b></p> <p>Všechny přijaté požadavky na platby a faktury musí obsahovat číslo protokolu a jméno hlavního zkoušejícího a musí být odeslány na adresu:</p> <p>Email: <a href="mailto:siteinvoices@medpace.com">siteinvoices@medpace.com</a>  Telefon: 513 579 9911</p> <p><b>Medpace Clinical Research, LLC.</b>  Komu: Clinical Operations Site Payments  5375 Medpace Way  Cincinnati, Ohio 45227</p>

All invoices must be submitted to Medpace within ninety (90) days of occurrence or up to fifteen (15) days after receipt of the final payment.

## A6 PAYEE INFORMATION

All payments made by Medpace as set forth herein shall be payable solely to Payee at the address set forth below. Any such payments which are due to any other party performing services in connection with the Study shall be a matter solely between Payee and such party.

Table 5 - For sites receiving payment by foreign wire transfer

PAYEE INFORMATION	
Beneficiary Name*	Ústav hematologie a krevní transfuze
Payee Mailing Address	U Nemocnice 2094/1 Praha 2, 128 20 Czech Republic
Contact Name	
Email Address	
Bank	
Account No	
BSB No	
BIC Code/Swift Code	
Tax ID#**	CZ00023736

\* The name on the account

\*\* Requested for Medpace Accounting tracking purposes only

Všechny faktury musí být předloženy společnosti Medpace do devadesáti (90) dnů od vzniku nároku nebo až patnácti (15) dnů od přijetí závěrečné platby.

## A6 INFORMACE O PŘÍJEMCI PLATBY

Všechny platby budou uhrazeny společností Medpace, jak je stanoveno v této smlouvě, a budou splatné výhradně příjemci plateb na adrese uvedené níže. Jakékoliv platby, které jsou splatné kterémukoli jinému subjektu za provádění služeb v souvislosti se studií, budou výhradní záležitostí mezi příjemcem plateb a příslušnou stranou.

Tabulka 5– pro pracoviště přijímající platby zahraničním bankovním převodem

INFORMACE O PŘÍJEMCI PLATBY	
Jméno příjemce*	Ústav hematologie a krevní transfuze
Poštovní adresa příjemce	U Nemocnice 2094/1 Praha 2, 128 20 Czech Republic
Kontaktní osoba	
Emailová adresa	
Banka	
Číslo účtu	
Kód banky (BSB)	
Kód BIC / Swift	
DIČ**	CZ00023736