

**Amendment No. 2 to
Contract on Clinical Trial**

This Amendment to Contract on Clinical Trial ("Amendment") is between **ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.KG**, having a place of business at Max-Planck-Ring 2a, 65205 Wiesbaden, represented by AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6, Czech Republic ('Sponsor'), **F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD**, having a place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland ('Roche'), represented by: Quintiles Czech Republic, s.r.o. Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, zip code 158 00 Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax Identification number: CZ247 68 651, Contractual research organization **QUINTILES CZECH REPUBLIC, s.r.o.**, Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, zip code 158 00, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax Identification number: CZ247 68 651 ('Quintiles'), **Fakultní nemocnice Hradec Kralove**, with its registered address at Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Kralove 5 – Nový Hradec Kralové, Czech Republic, represented by prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., director, Company ID no.: 00179906, VAT: CZ00179906 ('Provider of Health Services') and

[REDACTED] ('Principal Investigator'), and is valid and effective as of the date 02 March 2015.

WITNESSETH:

WHEREAS, Quintiles, Sponsor, Roche, Provider of Health Services and Principal Investigator are parties to an agreement entitled Contract on Clinical Trial for Protocol "A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study In Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia To Evaluate The Benefit Of GDC-0199 (ABT-199) Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab" effective as of 7 July 2014 (the "Agreement"), as amended by Amendment No. 1 dated 13 October 2014, Protocol number GO28667, and the parties desire to amend such Agreement;

WHEREAS, the Budget table in the Attachment 9 of the Agreement shall be updated to align if with Protocol No. V4 dated 10 Jun 2014 and

**Dodatek č. 2 ke Smlouvě
o klinickém hodnocení**

Tento Dodatek ke Smlouvě o klinickém hodnocení („Dodatek“) je uzavřen mezi **ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.KG**, se sídlem Max-Planck-Ring 2a, 65205 Wiesbaden, zastoupená AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6, Česká republika („Zadavatel“), **F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD**, se sídlem Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilej, Švýcarsko („Roche“), zastoupená Quintiles Czech Republic, s.r.o., Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, PSČ 158 00, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651, Smluvní výzkumná organizace **QUINTILES CZECH REPUBLIC, s.r.o.**, Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, PSČ 158 00, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651 ("Quintiles"), **Fakultní nemocnice Hradec Králové**, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, zastoupená prof. MUDr. Romanem Prymulou, CSc., Ph.D., ředitelem, IČ: 00179906, DIČ: CZ00179906 („Poskytovatel zdravotních služeb“) a [REDACTED] („Hlavní zkoušející“), a je platný a účinný od 2. března 2015.

TÍMTO SE POTVRZUJE:

VZHLEDEM K TOMU, že Quintiles, Zadavatel, Roche, Poskytovatel zdravotních služeb a Hlavní zkoušející jsou smluvními stranami Smlouvy o klinickém hodnocení pro protokol "Multicentrické otevřené randomizované klinické hodnocení fáze III pro pacienty s recidivující/rezistentní chronickou lymfocytární leukémií k vyhodnocení přínosu přípravku GDC-0199 (ABT-199) v kombinaci s rituximabem v porovnání s bendamustinem a rituximabem", která nabyla účinnosti dne 7. 7. 2014 („Smlouva“), ve znění Dodatku č. 1 ze dne 13. 10. 2014, číslo protokolu GO28667, a strany si přejí změnit tuto Smlouvu;

VZHLEDEM K TOMU, že rozpočtová tabulka v Příloze 9 Smlouvy bude aktualizována, aby byla v souladu s rozpisem návštěv a požadavků na studii

Protocol No. V5 dated 16 Oct 2014 visit schedule and assessments requirements.

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein, and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

1. BUDGET

The Budget Table of Attachment 9 (Budget and Payment Schedule) of the Agreement is hereby updated as follows:

The Budget Table is attached at the end of this Amendment over the signature page.

All terms and conditions of the Agreement not expressly amended by this Amendment remain in full force and effect.

IN WITNESS WHEREOF, this Amendment has been executed by the parties hereto through their duly authorized officers on the date(s) set forth below.

dle protokolu č. V4 ze dne 10. 6. 2014 a protokolu č. V5 ze dne 16. 10. 2014.

NYNÍ, Z TOHOTO DŮVODU, s ohledem na vzájemné přísliby a ujednání stanovená v této Smlouvě a na jinou dobrou a hodnotnou úplatu, jejíž přijetí a dostatečnost se tímto potvrzuje, se smluvní strany tímto dohodly na změně Smlouvy takto:

1. ROZPOČET

Rozpočtová tabulka Přílohy 9 (Rozpočet a rozvrh plateb) Smlouvy, je tímto aktualizována následujícím způsobem:

Rozpočtová tabulka je připojena na konci toho Dodatku za podpisovou stranou.

Všechna ustanovení a podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají plně platné a účinné.

NA DŮKAZ TOHO smluvní strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím svých řádně oprávněných vedoucích pracovníků v níže uvedený den.

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.KG
represented by **AbbVie** s.r.o.

Name:
Position:

Signature:
based on the power of attorney AbbVie s.r.o.

Date: 02-05-2016

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.KG
zastoupená **AbbVie s.r.o.**

Jméno:
Funkce:

Podpis:
na základě plné moci společnosti AbbVie s.r.o.

Datum: 02-05-2016

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., signed by
Quintiles Czech Republic, s.r.o. under a Power of Attorney
for and on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Name:
Position:

Signature:
Based on the Power of Attorney Quintiles Czech Republic,
s.r.o.

Date: 21-03-2016

QUINTILES CZECH REPUBLIC

Name:
Position:

Signature:
Based on the Power of Attorney Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Date: 21-03-2016

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., podepsáno
společností Quintiles Czech Republic, s.r.o. na základě plné
moci v zastoupení F- Hoffmann La Roche Ltd.

Jméno:
Funkce:

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

Datum: 21-03-2016

QUINTILES CZECH REPUBLIC

Jméno:
Funkce:

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

Datum: 21-03-2016

Principal Investigator

Name:
Position:

Signature:

Date:

Provider of Health Services
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Name: prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Position: Director

Signature:

Date: 31-03-2016

Hlavní zkoušející

Jméno:
Funkce:

Podpis:

Datum:

Poskytovatel zdravotních služeb
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jméno: prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Funkce: ředitel

Podpis:

Datum: 31-03-2016

The Budget is as follows:

| Cycle | Visit Day | Arm A | | Arm B | |
|---|---|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------|
| | | Study Phase | Fee (CZK) | Study Phase | Fee (CZK) |
| Screening | | | | | |
| | D1 | GDC-0199 Ramp - up Period | | | |
| | D8 | | | | |
| | D15 | | | | |
| | D22 | | | | |
| | D29 | | | | |
| CYCLE 1 | C1D1 | Combination (GDC-0199+ R) Therapy | | Combination (BR) Cycles | |
| | C1D2 | | | | |
| | C1D8 | | | | |
| | C1D15 | | | | |
| CYCLES 2-3* | C2-3 D1 | | | | |
| | Arm A: C2-3 D8 Arm B: C2-3 D2 | | | | |
| | IA | | | | |
| CYCLES 4-6** | C4-6 D1 | | | | |
| | C4-6 D2 | | | | |
| Completion of Combination therapy | 4wks after D1 of C6D1 | | GDC-0199 monotherapy | | |
| End of Combination Treatment Response Visit | 12wks Post D1 of last cycle of combination therapy | | | | |
| Follow Up Visits*** | Every 12 weeks for 3 yrs then every 24wks until 5 years | | | | |
| Early Treatment Termination (if applicable) | | | | | |
| TOTAL | | | | | |

* up to 2 visits per subject

** up to 3 visits per subject

*** up to 16 visits per subject

Rozpočet je následující:

| Cyklus | Den návštěvy | Rameno A | | Rameno B | |
|--|---|-----------------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| | | Fáze studie | Částka (Kč) | Fáze studie | Částka (Kč) |
| Vstupní návštěva | | | | | |
| | D1 | Nastavení dávky GDC | | | |
| | D8 | | | | |
| | D15 | | | | |
| | D22 | | | | |
| | D29 | | | | |
| CYKLUS 1 | C1D1 | Kombinovaná (GDC-0199+ R) terapie | | Kombinované (BR) Cykly | |
| | C1D2 | | | | |
| | C1D8 | | | | |
| | C1D15 | | | | |
| CYKLY 2-3* | C2-3 D1 | | | | |
| | Rameno A:C2-3 D8 Rameno B: C2-3 D2 | | | | |
| | IA | | | | |
| CYKLY 4-6** | C4-6 D1 | | | | |
| | C4-6 D2 | | | | |
| Dokončení kombinované léčby | 4 týdny/28 dní po C6D1 | | | | |
| Konec kombinované léčby, předčasné ukončení | 12 týdnů po D1 posledního cyklu kombinované terapie | | | | |
| Follow-up návštěvy (následné sledování) *** | Každých 12 týdnů po dobu 3 let, pak každých 24 týdnů až do uplynutí 5 let | | | | |
| Předčasné ukončení léčby (v případě potřeby) | | | | | |
| CELKEM | | | | | |

* budou až 2 návštěvy na pacienta

** budou až 3 návštěvy na pacienta

*** bude až 16 návštěv na pacienta