

Dodatek č. 2 ke Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení (Dále jen „Dodatek č.2“)

Protokol: VYMAZÁNO

Název klinického hodnocení: „ADAMANT“ - 24-měsíční randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, multicentrické hodnocení fáze 2, s paralelními skupinami, ke stanovení bezpečnosti a účinnosti AADvac1 u pacientů s mírnou Alzheimerovou nemocí (Dále jen „**klinické hodnocení**“)

Tento Dodatek č.2 je uzavřen mezi:

AXON Neuroscience CRM Services SE, Se sídlem na adrese Dvořákovo nábrežie 10, 811 02 Bratislava, Slovenská republika, IČO: 50 180 690, Zapsaná v Obchodním rejstříku vedeném okresním soudem Bratislava I, VYMAZÁNO (Dále jen „**AXON CRM**“)

a

PPD Investigator Services LLC, Se sídlem na adrese 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA (Dále jen „**PPD**“)

a

Veřejné zdravotnické zařízení:

Národní ústav duševního zdraví, se sídlem: Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká republika, jednající prostřednictvím ředitele:

VYMAZÁNO (dále jen „**poskytovatel**“)

a

AXON CRM, PPD a poskytovatel dále jednotlivě jen „**smluvní strana**“ a společně jen „**smluvní strany**“).

Preamble

Ke 1. Květnu 2016 („**den účinnosti převodu**“), AXON NEUROSCIENCE SE, se sídlem 4, Arch. Makariou & Kalogreon, NICOLAIDES SEA VIEW CITY, 5th floor, office 506, 6016 Larnaka, Cyprus, registrační číslo SE 24, zaregistrovaná v Ministry of Energy, Commerce, Industry and Tourism, Department of Registrar of Companies and Official Receiver Nicosia, Cyprus, předtím se sídlem Dvořákovo nábrežie 10, Bratislava 811 02, Slovenská republika, („**AXON NEUROSCIENCE**“), převedl část svého podniku včetně klinických a medicínských

Amendment No. 2 to the Agreement on Clinical Study („Amendment No.2“)

Protocol: VYMAZÁNO

Name of the Clinical Study: ADAMANT” - A 24 months randomized, placebo-controlled, parallel group, double-blinded, multi-centre, phase 2 study to assess safety and efficacy of AADvac1 applied to patients with mild Alzheimer’s disease (the „**Clinical Study**“)

This Amendment No.2 is made by and between:

AXON Neuroscience CRM Services SE, With its registered address at Dvorakovo nabrezie 10, 811 02 Bratislava Slovakia, Company ID No.: 50 180 690, Registered in the Commercial Register maintained by the District Court Bratislava I, VYMAZÁNO („**AXON CRM**“)

and

PPD Investigator Services LLC, With its registered address at 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA („**PPD**“)

and

Public Healthcare Institution

National Institue of Mental Health, With its registered address:Topolova 748, 250 67 Klecany, Czech republic, represented by Director:

VYMAZÁNO (the „**Medical Facility**“)

and

AXON CRM, PPD and the Medical Facility each referred to as the „**Party**“ and jointly referred to as the „**Parties**“).

Preamble

As of 1st May 2016 (the „**Effective Day of Transfer**“) AXON Neuroscience SE, with its registered seat at 4, Arch. Makariou & Kalogreon, NICOLAIDES SEA VIEW CITY, 5th floor, office 506, 6016 Larnaka, Cyprus, registration number SE 24, registered with the Ministry of Energy, Commerce, Industry and Tourism, Department of Registrar of Companies and Official Receiver Nicosia, Cyprus, previously residing at Dvořákovo nábrežie 10, Bratislava 811 02, Slovak Republic („**AXON NEUROSCIENCE**“), transferred part of

aktivit na svého 100% nástupce, AXON CRM. Převod proběhl podle práva Slovenské republiky ve smyslu §476 a nasl. Zákona 513/1991 Zb. Obchodný zákonník („**Obchodný zákonník**“) dle kterého ke dni účinnosti převodu, všechny práva a závazky kterých se dotýká převod části podniku přechází na AXON CRM. Ode dne účinnosti převodu do budoucna AXON CRM nahrazuje AXON NEUROSCIENCE jakožto smluvní stranu Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení (podle §477 (1) Obchodního zákonníku). Ke zamezení jakýchkoli pochybností, AXON NEUROSCIENCE jakožto vlastník práv duševního vlastnictví a hodnoceného léčiva zůstává Zadavatel klinického hodnocení a AXON CRM bude vykonávat všechny aktivity související s vykonáním klinického hodnocení ve jménu AXON NEUROSCIENCE.

Smluvní strany jsou smluvními stranami smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení („**Smlouva o zabezpečení klinického hodnocení**“), předmětem které je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku AADvac1, 40 µg Axon peptidu 108 vázaného na KLH / 0,3 ml („**hodnocené léčivo**“). Smluvní strany chtějí změnit Smlouvu o zabezpečení klinického hodnocení.

Proto, smluvní strany se dohodli následovně:

- 1) Příloha č.1 Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení s názvem „**Rozpis Plateb**“ se mění a nahrazuje následovně:

Původní znění textu:

*„**Neúspěšné skríniny:** Příjemci plateb bude uhrazena částka za každý neúspěšný skríniny dle uvedení v tabulkách plateb níže, maximálně 2 (dva) neúspěšných skríninů na každé 3 (tři) zařazené subjekty hodnocení. Pro účely této smlouvy se za neúspěšný skríniny bude považovat každý pacient, který zjevně splní kritéria pro skríniny, podepíše formulář informovaného souhlasu, absolvuje skríninovou návštěvu, avšak nebude do klinického hodnocení zařazen. Platba za neúspěšný skríniny se bude výše uvedenému příjemci plateb hradit na základě doručení správně vyplněné faktury s rozepsanými položkami.“*

se nahrazuje zněním textu:

*„**Neúspěšné skríniny:** V každém fakturačním období bude Příjemci plateb uhrazena částka za každý neúspěšný skríniny ve výši 100 % ze sumy za první návštěvu, jak je určeno v tabulkách plateb níže. Pro účely této smlouvy se za*

its business covering clinical and medical activities to its 100% subsidiary, AXON CRM. The transfer took place under Slovak law on the basis of section 476 et seq of Act no 513/1991 Coll the Commercial Code (the “**Commercial Code**”), according to which, as of the Effective Day of Transfer, all rights and obligations that relate to the transferred part of business were transferred to AXON CRM. From the Effective day of transfer onwards, AXON CRM replaced AXON NEUROSCIENCE as the party to the Clinical Study Agreement (section 477(1) of the Commercial Code). To avoid any doubts, AXON NEUROSCIENCE, as the owner of the IP and the Study drug, remains the Sponsor of the Study and AXON CRM will perform all activities related to the performance of the Study on behalf of AXON NEUROSCIENCE.

The parties are parties to an agreement on clinical study (the “**Agreement on Clinical Study**“) the subject matter of which is clinical evaluation of AADvac1, 40 µg Axon peptide 108 coupled to KLH/0.3 mL (the „**Study Drug**“). The Parties wish to amend the Agreement on Clinical Study.

Therefore, the parties have agreed as follows:

- 1) Appendix No.1 to the Agreement on Clinical Study named „**Payment Schedule**“ is replaced as follows:

The original wording:

*„**Screen Failures:** The Payee will be reimbursed for each Screen Failure per the Tables of Payments below up to a maximum of two Screen Failures for every three Clinical Study subjects enrolled. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any patient, who initially appears to meet the criteria for screening, signs the informed consent form, completes the screening visit but is not enrolled into the Clinical Study. Payment for Screen Failures will be payable to the above listed Payee based upon the receipt of correct and itemized invoices.“*

Is replaced by the wording:

*„**Screen Failures:** In every invoicing period, the Payee will be reimbursed for each Screen Failure in the amount of 100% of the amount of the first visit as per the Tables of Payments below. For purposes of this Agreement, a Screen Failure*

neúspěšný skrining považuje každý pacient, který splní kritéria pro skrining uvedeny v příloze č. 1 („Pre-Screening Checklist“) tohoto Dodatku č. 1, podepsal formulář informovaného souhlasu, absolvuje skriningovou návštěvu, avšak nebude do klinického hodnocení zařazen; Platba za neúspěšný skrining se bude výše uvedenému příjemci plateb hradit na základě doručení správně vyplněné faktury s rozepsanými položkami.

Příjemci plateb bude uhrazena částka za všechny neúspěšné skriningy, které se vykonali od začátku studie“

Do Rozpisu plateb se vkládá následující nový text pro Dodatečné administrativní výdaje:

„Dodatečné administrativní výdeje: Jako výsledek přibývajících administrativních výdejí vynaložených Příjemcem plateb když počet pacientů překročí níže uvedený práh, bude Příjemci plateb uhrazena za dodatečně vynaložené administrativní výdeje platba dle níže uvedeného:

- *za 6. (šestého) až 10. (desátého) pacienta zařazeného do klinického hodnocení včetně: ve výši 30% ze sumy za každou úspěšně vykonanou návštěvu, jak je určeno v tabulkách plateb níže.*
- *za 11. (jedenáctého) a více pacienta zařazeného do klinického hodnocení: ve výši 45% ze sumy za každou úspěšně vykonanou návštěvu, jak je určeno v tabulkách plateb níže“*

- 2) Tento Dodatek č.2 se stává platným a účinným dnem podpisu smluvními stranami.
- 3)
- 4) Ostatní ustanovení Smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení zůstávají nezměněné, platné a účinné.
- 5) Pro případ jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí tohoto Dodatku č.2 má přednost anglická verze.

Seznam příloh k tomuto Dodatku č. 2:

Příloha č.1 : Pre-Screening Checklist

means any patient, who meets the criteria for screening as shown in the Pre-screening Checklist, as set out in Appendix No. 1 (“Pre-Screening Checklist”) attached to this Amendment No. 2, signs the informed consent form, completes the screening visit but is not enrolled into the Clinical Study. Payment for Screen Failures will be payable to the above listed Payee based upon the receipt of correct and itemized invoices. The Payee shall be reimbursed for all Screen Failures which occurred since the beginning of the Clinical Study.”

The Payee shall be reimbursed for all Screen Failures which occurred since the beginning of the study”

The new Additional Administrative Costs wording shall be added to the Payment Schedule as follows:

“Additional Administrative Costs: As a result of increased administrative costs accrued by the Payee if the number of patients exceeds the thresholds below, the Payee shall be reimbursed for additional administrative costs as follows:

- *for the 6th (sixth) randomized patient to the 10th (tenth) randomized patient inclusive: in the amount of 30% of the cost per patient for each visit successfully performed, according to the rates set forth in the Tables of Payments below;*
- *for the 11th (eleventh) randomized patient on: in the amount of 45% of the cost per patient for each visit successfully performed, according to the rates set forth in the Tables of Payments below.”*

- 2) This Amendment No. 2 becomes valid and effective on the day of its signing by all Parties.
- 3)
- 4) Other provisions of the Agreement on Clinical Study remain unchanged, valid and effective.
- 5) In the case of any discrepancy between the Czech and the English version of this Amendment No.2 the English version shall prevail.

List of Annexes to this Amendment No.2:

Appendix No.1: Pre-Screening Checklist

Tento prostor se záměrně ponechává prázdný, podpisy smluvních stran jsou na následující straně / This space is intentionally left blank, the parties signatures are following on the next page.

Jako důkaz svého souhlasu s tímto Dodatkem č.2 ho smluvní strany podepisují. / In witness of their consent to this Amendment No.2, the Parties have signed below.

AXON Neuroscience CRM Services SE

Podpis / Signature : _____

Meno / Name : **VYMAZÁNO**

Funkce / Title : Předseda představenstva / Chairman of the Board of Directors

Datum / Date : _____

PPD

Podpis / Signature : _____

Meno / Name : _____

Funkce / Title : _____

Datum / Date : _____

Medical Facility / Poskytovatel

Podpis / Signature : _____

Meno / Name : **VYMAZÁNO** .

Funkce / Title : Ředitel / Director

Datum / Date : _____