

Amendment No 2 to Clinical Trial Agreement	Dodatek č.2 ke smlouvě o klinickém hodnocení
<p>Clinical Trial : „A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study“</p> <p>Authorized European representative of</p> <p>Sponsor : Janssen Pharmaceutica NV.</p> <p>Study Product : PCI-32765 (Ibrutinib)</p> <p>Protocol : PCI-32765-CAN-3001</p> <p>EUdraCT Number : 2012-004225-24</p> <p>Study Site : I. Interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U nemocnice 499/2, 128 08, Praha 2, Czech Republic</p>	<p>Klinické hodnocení : „Fáze 3b multicentrického, nezaslepeného, dlouhodobého, rozšiřujícího klinického hodnocení přípravku PCI-32765 (Ibrutinib)“</p> <p>Oprávněný zástupce zadavatele pro EU : Janssen Pharmaceutica NV.</p> <p>Hodnocený přípravek : PCI-32765 (Ibrutinib)</p> <p>Protokol : PCI-32765-CAN-3001</p> <p>Číslo EudraCT : 2012-004225-24</p> <p>Studijní pracoviště : I. Interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U nemocnice 499/2, 128 08, Praha 2, Česká republika</p>
<p>This amendment #2 (hereinafter "Amendment") entered into by and among JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, with registered offices at 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (hereinafter "Janssen"), PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES, INC, a United States corporation with registered offices in Virginia at 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, NC 27612 and its affiliate Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic, company ID number: 27636852, TAX ID number: CZ27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574 (hereinafter "CRO") and Všeobecná fakultní nemocnice v Praze with registered offices at U nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic (hereinafter "Institution") and prof. MUDr. Marek Trněný, CSc., Head of Clinic, Hematology, VFN (hereinafter "Principal Investigator"), is made and</p>	<p>Tento dodatek č. 2 (dále jen „dodatek“) uzavřený mezi společnostmi JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, se sídlem 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (dále jen „Janssen“), společností PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES, INC, společností ze Spojených států se sídlem ve Virginii na adrese 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, NC 27612 a její pobočkou, společností Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., se sídlem na adrese Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká republika, IČO: 27636852, DIČ: CZ27636852, která je společností s ručením omezeným řádně zapsaná v obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574 (dále jen „CRO“) a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze se sídlem na adrese U nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika (dále jen „zdravotnické zařízení“) a prof. MUDr. Marek Trněný, CSc., přednosta I. Interní kliniky (hematologie), VFN (dále jen „hlavní zkoušející“), se uzavírá</p>

effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter " Effective Date ").	a vstupuje v účinnost k datu uveřejnění v registru smluv (dále „ datum účinnosti “).
WHEREAS , this Amendment amends the Clinical Trial Agreement with an Effective Date of the November 21, 2016 by and among Janssen Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgium represented by Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice, Česká republika, ID number: 27146928, TAX ID: CZ27146928 and Institution and Principal Investigator (the " Agreement ");	VZHLEDEM K TOMU , že tento dodatek mění smlouvu o klinickém hodnocení s datem účinnosti den 21. listopadu 2016, mezi společnostmi Janssen Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie, zastoupenou společností Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice, Česká republika, IČO: 27146928, DIČ: CZ27146928 a zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím (dále jen „ smlouva “);
WHEREAS , Janssen-Cilag s.r.o. wishes to assign all of its respective interests, rights, duties and obligations under the Agreement to Janssen;	VZHLEDEM K TOMU , že společnost Janssen-Cilag s.r.o. si přeje postoupit společnosti Janssen všechny své příslušné zájmy, práva, povinnosti a závazky vyplývající z této smlouvy;
WHEREAS . Janssen Cilag International NV. has assigned Sponsorship of the Clinical Trial to Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter " Authorized Representative of Sponsor ");	VZHLEDEM K TOMU , ŽE společnost Janssen Cilag International NV. postoupila funkci zadavatele klinického hodnocení společnosti Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie (dále jen „ oprávněný zástupce zadavatele “);
WHEREAS , Authorized Representative of Sponsor is an affiliate of Janssen;	VZHLEDEM K TOMU , že je oprávněný zástupce zadavatele přidruženou společností společnosti Janssen;
WHEREAS , Janssen has appointed CRO to procure the services under this Agreement and to provide same to Janssen;	VZHLEDEM K TOMU , že společnost Janssen pověřila CRO zajištěním služeb podle této smlouvy a jejich poskytování společnosti Janssen;
Whereas , CRO has requested Institution and Principal Investigator to provide services to CRO by conducting the Clinical Trial, which is sponsored by the Sponsor involving the Study Product according to the Protocol (including subsequent Protocol amendments), and Exhibits which form an integral part hereof; and	VZHLEDEM K TOMU , že CRO požádala zdravotnické zařízení a hlavního zkoušejícího, aby poskytovali služby CRO prostřednictvím provádění klinického hodnocení, jehož zadavatelem je zadavatel a které se týká hodnoceného přípravku podle protokolu (včetně následných dodatků protokolu) a příloh, které tvoří nedílnou součást této smlouvy; a
WHEREAS , Janssen, CRO, Institution, and Principal Investigator find it in their respective interests to amend the Agreement; and	VZHLEDEM K TOMU , že společnost Janssen, CRO, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející mají za to, že změna smlouvy je v jejich příslušných zájmech; a

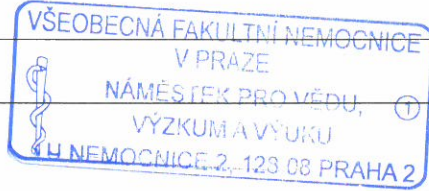
<p>WHEREAS, Article Article 17. Miscellaneous permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že článek 17. Různé umožňuje stranám měnit smlouvu nebo jakékoli její přílohy písemným dokumentem podepsaným všemi stranami této smlouvy.</p>
<p>WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit smlouvu s účinností k datu tohoto dodatku.</p>
<p>NOW THEREFORE, for exchange of the mutual promises contained herein and for other good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the parties hereto agree as follows:</p>	<p>PROTO pro účel výměny vzájemných příslibů zde uvedených a za řádné a přiměřené protiplnění, jehož přijetí a dostatečnost se tímto uznává, se smluvní strany dohodly následovně:</p>
<p>1. The Agreement will be assigned from Janssen-Cilag s.r.o. to Janssen as of the Effective Date. Institution and Principal Investigator agree to continue to perform all obligations under the terms and conditions of the Agreement.</p>	<p>1. Tato smlouva bude postoupena společností Janssen-Cilag s.r.o. na společnost Janssen k datu účinnosti. Zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející souhlasí s tím, že budou i nadále plnit veškeré povinnosti podle podmínek této smlouvy.</p>
<p>2. All references to Janssen-Cilag s.r.o. in the Agreement and its respective Addendums shall be substituted with references to Janssen.</p>	<p>2. Všechny odkazy na společnost Janssen-Cilag s.r.o. ve smlouvě a jejích příslušných dodatcích budou nahrazeny odkazy na společnost Janssen.</p>
<p>3. The following shall be added to Section 1. Performance of Study of the Agreement:</p>	<p>3. Do části 1. Provedení Klinického hodnocení smlouvy se přidává následující text:</p>
<p><i>Delegation by Janssen to CRO. Janssen has contracted with CRO, a clinical research organization, to supervise, monitor and manage the Clinical Trial in accordance with applicable laws and with this Agreement. Janssen has authorized CRO to handle Janssen communications with the Institution and Principal Investigator with</i></p>	<p><i>Delegování ze strany společnosti Janssen na CRO. Společnost Janssen uzavřela smlouvu s CRO, klinickou výzkumnou organizací, aby dohlížela, monitorovala a řídila klinické hodnocení v souladu s platnými zákony a touto smlouvou. Společnost Janssen pověřila CRO, aby zajišťovala komunikaci společnosti</i></p>

<p><i>respect to the Study and this Agreement. Janssen shall notify the Institution and Principal Investigator should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Janssen under this Agreement, the Institution and Principal Investigator acknowledges that CRO is the VAT recipient of services under this Agreement.</i></p>	<p><i>Janssen se zdravotnickým zařízením a hlavní zkoušejícím v souvislosti se studií a touto smlouvou. Společnost Janssen bude informovat zdravotnické zařízení a hlavního zkoušející, pokud se situace kdykoli změní. Aniž by byla dotčena jakákoli práva společnosti Janssen podle této smlouvy, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející berou na vědomí, že CRO je příjemcem služeb s DPH podle této smlouvy.</i></p>
<p>4. Janssen has delegated the following tasks to the CRO under the Agreement (this is not an exhaustive list of tasks delegated to the CRO):</p>	<p>4. Společnost Janssen delegovala na CRO následující úkoly podle této smlouvy (nejedná se o vyčerpávající seznam úkolů delegovaných na CRO):</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Negotiating and signing clinical trial related agreements, 	<ul style="list-style-type: none"> • sjednávání a podepisování smluv souvisejících s klinickým hodnocením,
<ul style="list-style-type: none"> • Making study payments, 	<ul style="list-style-type: none"> • provádění plateb ve studii,
<ul style="list-style-type: none"> • Reporting of safety reports, 	<ul style="list-style-type: none"> • poskytování bezpečnostních zpráv,
<ul style="list-style-type: none"> • Upon site request, returning study drugs, 	<ul style="list-style-type: none"> • vrácení hodnoceného přípravku na žádost pracoviště,
<ul style="list-style-type: none"> • Making regulatory related activities as communications with authorities 	<ul style="list-style-type: none"> • provádění regulačně orientovaných činností, například komunikace s úřady,
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring and managing the study. 	<ul style="list-style-type: none"> • monitorování a řízení studie,
<ul style="list-style-type: none"> • Maintaining and Updating the Czech Republic Clinical Trial Register database. 	<ul style="list-style-type: none"> • udržování a aktualizace databáze registru klinických hodnocení v České republice.
<p>Any reference to Janssen in relation to these tasks shall be taken to include reference to Janssen and CRO, as applicable.</p>	<p>Všechny odkazy na společnost Janssen v souvislosti s těmito úkoly musí obsahovat odkazy podle potřeby na společnost Janssen a CRO.</p>

5. Section 15. Notification of the Agreement is hereby supplemented by the following:	5. Část 15. Oznámení smlouvy se tímto doplňuje následujícím textem:
Contact information in the event of a notice to the Parties associated with this agreement:	Kontaktní informace v případě oznámení smluvním stranám spojené s touto smlouvou:
TO CRO: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic Attention: Medical monitor	PRO CRO: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká Republika K rukám: Monitor studie
TO Janssen: JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA referring to: PCI-32765-CAN-3001 TO Institution: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U nemocnice 499/2, 128 08, Prague 2, Czech Republic Attention: Mgr. Martina Racková, martina.rackova@vfn.cz TO Principal Investigator: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc., I. Interní kliniky (hematologie) VFN, Praha 2, U Nemocnice 499/2, Czech Republic	PRO Janssen: JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA s odkazem na: PCI-32765-CAN-3001 PRO Zdravotnické zařízení: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U nemocnice 499/2, 128 08, Praha 2, Česká republika K rukám: Mgr. Martiny Rackové, martina.rackova@vfn.cz PRO hlavního zkoušejícího: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc., I. Interní kliniky (hematologie) VFN, Praha 2, U Nemocnice 499/2, Česká republika
6. Annex B ("Budget & Payment Schedule") attached to the Agreement is hereby amended as follows:	6. Příloha B („Rozpočet a splátkový kalendář“) přiložená ke smlouvě se tímto mění následovně:
For any costs incurred or work performed prior to the effective date of this Amendment, original invoices pertaining to this study should be submitted for reimbursement to the following address:	V případě jakýchkoliv nákladů nebo prací vzniklých před datem účinnosti tohoto dodatku je třeba k proplacení předložit originální faktury týkající se této studie na následující adresu:

<i>Janssen-Cilag s.r.o. P. O. Box 1358 111 21 Praha 1, Czech Republic</i>	<i>Janssen-Cilag s.r.o. P. O. Box 1358 111 21 Praha 1 Česká republika</i>
For any costs incurred or work performed as of the effective date of this Amendment invoices should be submitted for reimbursement to:	V případě jakýchkoliv vzniklých nákladů nebo prací provedených k datu účinnosti tohoto dodatku je třeba faktury zaslat k proplacení na adresu:
InvestigatorInvoices@prahs.com	InvestigatorInvoices@prahs.com
Pharm Research Associates (UK) Ltd	Pharm Research Associates (UK) Ltd
500 South Oak Way, Green Park	500 South Oak Way, Green Park
Reading, Berkshire, RG2 6AD	Reading, Berkshire, RG2 6AD
United Kingdom	Spojené království
Attention: Director of Global Contracts	K rukám: Director of Global Contracts
PRA Email: investigatorinvoices@prahs.com	E-mail PRA: investigatorinvoices@prahs.com
TAX ID number: GB 864432712	DIČ: GB 864432712
7. The Institution will be paid a one-time administration fee for processing the amendment to the Clinical Trial Agreement in the amount of CZK 5,000.00 at the Clinical Trial Location.	7. Zdravotnickému zařízení bude uhrazen jednorázový poplatek za zpracování dodatku ke smlouvě o klinickém hodnocení ve výši 5,000.00 Kč.
8. All above stated provisions shall be effective as from the Effective Date. Except as specifically provided herein, all other terms and conditions in the Agreement shall remain unchanged and in full force and effect and this Amendment shall not be construed to amend or waive any provisions of the Agreement except as specifically set forth above.	8. Všechna výše uvedená ustanovení budou účinná ode dne účinnosti. S výjimkou případů výslovně uvedených v tomto dokumentu zůstanou všechny ostatní podmínky smlouvy beze změny a v plné platnosti a účinnosti a tento dodatek nebude vykládán tak, že by měnil nebo představoval prominutí jakýchkoli ustanovení smlouvy s výjimkou případů výslovně uvedených výše.

<p>9. <u>Counterparts</u>. This Amendment may be executed in counterparts, each of which shall be an original and all such counterparts together shall constitute the entire Agreement. Electronically transmitted and facsimile transmitted signatures shall have the full force and effect of an original signature.</p>	<p>9. <u>Stejnopisy</u>. Tento dodatek může být vyhotoven ve stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál a všechny společně budou představovat úplnou dohodu. Elektronicky a faxem přenášené podpisy mají plnou platnost a účinnost originálního podpisu.</p>
<p>10. This Amendment is effective as of the date of publication into the Register of Contracts in the Czech Republic.</p>	<p>10. Dodatek nabývá účinnosti dnem uveřejnění dodatku v registru smluv.</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>Všechny ostatní podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti.</p>

<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.</p>	<p>NA DŮKAZ ČEHOŽ se smluvní strany této smlouvy tímto k datu účinnosti dohodly na tomto dodatku prostřednictvím svých řádně zplnomocněných zástupců.</p>
<p>Pharmaceutical Research Associates, INC with its registered office at Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. on behalf of JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC</p>	
<p>Date / Datum: <u>26.1.2022</u> Signature / Podpis: <u>[Signature]</u></p>	
<p>Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, prof. MUDr. Pavel Michálek, Ph.D., D.E.S.A., M.Sc.,</p>	
<p>Date / Datum: <u>01. 02. 2022</u> Signature / Podpis: <u>[Signature]</u></p>	
<p>prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.</p>	
<p>Date / Datum: <u>[Signature] - 4. 02. 2022</u> Signature / Podpis: <u>[Signature]</u></p>	
<p>Pharmaceutical Research Associates, INC with its registered office at Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.</p>	
<p>Mgr. Miroslava Homolová, Ph.D. Date / Datum: <u>26.1.2022</u> Signature / Podpis: <u>[Signature]</u></p>	