

AMENDMENT #3 TO CLINICAL STUDY AGREEMENT

DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ

This Amendment (the "**Amendment**") to the Clinical Study Agreement, dated 30 December 2014 (the "**Agreement**"), for the clinical study (the "**Study**"), conducted in accordance with the protocol CONTINUATION-PV "An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV study" and any amendments thereto (the "**Protocol**"), is made by and between:

Fakultní nemocnice Hradec Králové (University Hospital Hradec Kralové),
Sokolska 581, 500 05 Hradec Kralove – Novy Hradec Kralove, Czech Republic (the "**Provider**")

and

IVth Internal Clinic of Hematology, University Hospital Hradec Kralove, Sokolska 581, 500 05 Hradec Kralove – Novy Hradec Kralove, Czech Republic (the "**Investigator**")

and

PSI CRO Czech Republic s. r. o.,
V Parku 2343/24, 148 00 Praha 4 - Chodov, Czech Republic ("**PSI**"), IN: 28196775, TIN: CZ28196775, registered in Business Register, Municipal Court in Prague, section C, folio 132148, represented by Petr Vaculík, MD, and Petr Sedlák, PhD, by Power of Attorney ("**PSI**")

PREAMBLE:

WHEREAS, following Protocol Amendment 5 the Protocol title has been changed;

WHEREAS, due to Protocol Amendment 5 the parties wish to revise the Fee and Payment Schedule, Attachment 1 to the Agreement Amendment #2;

WHEREAS, the parties agree that for the purposes of efficient payment administration they will completely replace the contents of Appendix 1 with

AMENDMENT # 3 TO CLINICAL STUDY AGREEMENT / DODATEK # 3 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Tento Dodatek (dále jen „**Dodatek**“) ke Smlouvě o klinickém hodnocení ze dne 30. prosince 2014 (dále jen „**Smlouva**“) vztahující se k provádění studie v souladu s protokolem CONTINUATION-PV pod názvem „Otevřená multicentrická studie fáze IIIb hodnotící dlouhodobou účinnost a bezpečnost AOP2014 a standardní léčby první linie (BAT) u pacientů s polycytemií vera, kteří se účastnili studie PROUD-PV“ (dále jen „**Studie**“) a všemi jeho dodatky (dále jen „**Protokol**“) se uzavírá mezi:

Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika (dále jen „**Poskytovatel**“)

a

IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika (dále jen „**Hlavní zkoušející**“)

a

PSI CRO Czech Republic s. r. o.,
V Parku 2343/24, 148 00 Praha 4 - Chodov, Česká Republika (dále jen „**PSI**“), IN: 28196775, TIN: CZ28196775, registered in Business Register, Municipal Court in Prague, section C, folio 132148, represented by Petr Vaculík, MD, and Petr Sedlák, PhD, by Power of Attorney ("**PSI**")

PREAMBULE:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE v návaznosti na Dodatek č. 5 k Protokolu došlo ke změně názvu Protokolu;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE vzhledem k Dodatku č. 5 k Protokolu si strany přejí zrevidovat Přehled plateb, Přílohu 1 k Dodatku č. 2 ke Smlouvě;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE strany souhlasí s tím, aby pro účely efektivního proběhnutí plateb byl obsah Přílohy 1 zcela nahrazen relevantním

CONFIDENTIAL/DŮVĚRNÉ

the relevant updated contents;

aktualizovaným obsahem;

WHEREAS, in order to so replace the contents of Appendix 1, the parties have agreed to enter into this Amendment.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE se strany dohodly uzavřít tento Dodatek za účelem nahrazení obsahu Přílohy 1;

NOW, THEREFORE, in consideration of the terms and conditions set forth herein, the parties agree to amend the Agreement as follows:

NYNÍ SE PROTO při zvážení podmínek stanovených tímto Dodatkem strany dohodly doplnit Smlouvu následovně:

1. The parties acknowledge that the Protocol title has been changed from: "An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV study" to: **"An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV study."**

1. Strany berou na vědomí, že došlo ke změně názvu Protokolu z „Otevřená multicentrická studie fáze IIIb hodnotící dlouhodobou účinnost a bezpečnost AOP2014 u pacientů s polycytemií vera, kteří se účastnili studie PROUD-PV“ na **„Otevřená multicentrická studie fáze IIIb hodnotící dlouhodobou účinnost a bezpečnost AOP2014 a standardní léčby první linie (BAT) u pacientů s polycytemií vera, kteří se účastnili studie PROUD-PV.“**

2. The Fee and Payment Schedule under Appendix 1 to the Agreement Amendment #2 shall be replaced in its entirety by the "Revised Fee and Payment Schedule" as annexed to this Amendment.

2. Přehled plateb v Příloze 1 k Dodatku č. 2 ke Smlouvě bude zcela nahrazen „Revidovaným přehledem plateb“ připojeným k této Smlouvě.

3. This Amendment shall be considered effective as of the date of Protocol Amendment 2 approval by the relevant competent authorities.

3. Tento Dodatek nabývá platnosti datem schválení Dodatku č. 2 k Protokolu příslušnými úřady.

4. The estimated value of performance under this Amendment is to 35,106.25 EUR.

4. Předpokládaná hodnota plnění na základě tohoto Dodatku je 35,106.25 EUR

5. Capitalized terms used but not re-defined in this Amendment shall have the same meaning as they have in the Agreement.

5. Pojmy uvedené v Dodatku s velkým počátečním písmenem, které nebyly nově definovány, mají stejný význam jako pojmy uvedené ve Smlouvě.

6. This Amendment shall be made part of the Agreement. Except as provided herein, all other terms of the Agreement shall remain in full force and effect.

6. Tento Dodatek bude součástí Smlouvy.

7. This Amendment shall be governed by and construed in accordance with the laws of the Czech Republic.

7. Tento Dodatek se bude řídit a vykládat v souladu s právními předpisy České republiky.

8. The parties hereby acknowledge that this Amendment shall be published together with the Agreement and Agreement Amendment #1 and

8. Strany tímto berou na vědomí, že tento Dodatek bude uveřejněn společně se Smlouvou a Dodatky č. 1 a č. 2 v souladu se zák. č. 340/2015, o registru

Agreement Amendment #2 in accordance with Act No. 340/2015 Coll., on Contracts Register. The publication in accordance with the previous sentence shall be performed by the Provider.

9. Before signing of the Amendment PSI shall send to the Provider the final version of the Agreement and all three amendments to the Agreement in a machine readable format with highlighted wording, which PSI considers to be a commercial secret of PSI of the Sponsor

10. In case of discrepancies between the English and the Czech version of this Amendment the Czech version shall prevail.

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW]

smluv. Za uveřejnění dle předchozí věty odpovídá Poskytovatel.

9. Před podpisem Dodatku PSI zašle Poskytovateli finální verzi Smlouvy a všech tří dodatků ke Smlouvě ve strojově čitelném formátu s podbarveným textem, který považuje PSI za své či Zadavatelovo obchodní tajemství.

10. V případě rozporu mezi anglickou a českou verzí tohoto Dodatku má přednost a je rozhodující jeho verze česká.

[NÁSLEDUJE PODPISOVÁ STRANA]

This Amendment has been executed in three originals, one for each party. Tento Dodatek byl vypracován ve třech vyhotoveních, z nichž každá strana obdrží jedno.

The Provider/Zdravotnické zařízení: **Fakultní nemocnice Hradec Králové (University Hospital Hradec Kralove)**

Name | Jméno: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.

Title | Pozice: ředitel

Dated | Datum: 9. 5. 2017

The Investigator | Hlavní zkoušející:

Name | Jméno: [REDACTED]

Dated | Datum: 5. 5. 2017

PSI | **PSI CRO Czech Republic s.r.o.**

Name | Jméno: MUDr. Petr Vaculík

Title | Pozice: Country Manager, by Power of Attorney/na základě plné moci

Dated | Datum: 18. 4. 2017

Name | Jméno: Ing. Jarmila Václavková

Title | Pozice: by Power of Attorney/na základě plné moci

Dated | Datum: 18. 4. 2017

**Annex to AMENDMENT #3 TO CLINICAL
STUDY AGREEMENT**

**Příloha k DODATKU Č. 3 KE SMLouvĚ O
KLINICKÉM HODNOCENÍ**

Revised Fee and Payment Schedule

Revidovaný přehled plateb





