

**AMENDMENT N° 4**  
(hereinafter Amendment)

to the  
**Global Clinical Site Agreement** (hereinafter Agreement)  
dated 11. February 2010,

**This Amendment is made by and between**

**(1) PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,**  
Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic,  
Iden.number: 27160360 , section C, inset 100886  
registered by kept by the Municipal Court in Prague  
**(hereinafter CRO)**

and

**(2) Puma Biotechnology, Inc.,** a United States Delaware  
corporation with a place of business at 10880 Wilshire Blvd,  
Suite 2150, Los Angeles, California 90024, U.S.A.  
**(hereinafter SPONSOR)**

Represented pursuant to a Power of Attorney given to  
PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,  
Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic,  
Iden.number: 27160360  
Entered in Companies Register: registered by kept by the  
Municipal Court in Prague (section C, inset 100886),

And

**(3) Masarykův onkologický ústav**  
Sited at Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
Czech Republic  
Iden.number: 00209805  
Tax Iden.number: CZ00209805  
Represented by. Prof.MUDr.Jan Žaloudík CSc. Director ,  
**(hereinafter "Institution")**

and

**(4)**  
Czech Republic  
**(hereinafter "Investigator")**

regarding

Protocol No: **3144A2-3004-WW** (hereinafter Protocol)  
**entitled "A Randomized, Double-Blind, Placebo-**

**DODATEK Č. 4**  
(dále jen Dodatek)

ke  
**Smlouvě o klinickém hodnocení humánního léčiva**  
(dále jen Smlouva)  
ze dne 11. února 2010

**Tento Dodatek se uzavírá mezi**

**(1) PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,**  
Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika, IČ:  
27160360, sp. zn.: C 100886 vedená u Městského soudu v  
Praze  
**(dále jen CRO)**

a

**(2) Puma Biotechnology, Inc.,** společnosti s ručením  
omezeným založená podle práva státu Delaware, USA, se  
sídlem na adrese 10880 Wilshire Blvd, Suite 2150, Los  
Angeles, California 90024, USA  
**(dále jen ZADAVATEL)**

zastoupená na základě plné moci společností:  
PAREXEL International Czech Republic s.r.o., Sokolovská  
651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika, IČ: 27160360,  
sp. zn.: C 100886 vedená u Městského soudu v Praze

a

**(3) Masarykův onkologický ústav,**  
se sídlem Žlutý kopec 7,  
656 53 Brno,  
Česká republika,  
IČ: 00209805,  
DIČ: CZ00209805,  
zastoupený prof. MUDr. Janem Žaloudíkem, CSc., ředitelem  
**(dále jen „Instituce")**

a

**(4)**  
Česká republika  
**(dále jen „Zkoušející ,,)**

a týká se

protokolu č.: **3144A2-3004-WW** (dále jen Protokol)  
**s názvem „Randomizovaná dvojitě zaslepená placebem  
kontrolovaná studie neratinibu (HKI-272) po léčbě**

**Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer”** (hereinafter Study)

**Neratinib (HKI-272)** (hereinafter Study Drug)

WHEREAS, SPONSOR is the sponsor of the multi-center/multi-centre Study to clinically evaluate the Study Drug;

WHEREAS, SPONSOR and PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,(hereinafter CRO or an Affiliate have agreed (under a separate written agreement) that CRO will act on behalf of SPONSOR as its authorized representative and agent and in its own name;

WHEREAS, the parties have entered into the above-referred Agreement;

WHEREAS, the Sponsor has amended the Protocol (copy to be provided to Site) to extend the Study subject follow-up period. The follow-up period has 2 parts; Part B is the expansion of the follow-up period from 2 years through 5 years (+90 days) post randomization and Part C, long-term follow-up of overall survival.

WHEREAS, the parties are jointly willing to amend the above-referred Agreement;

Now, therefore the above-referred Agreement shall be amended and the following amended wordings shall be effective as of the date of signature of this amendment:

- Extend the Study subject follow up period for an additional three (3) years (the “Follow Up Extension Period Part B”) and Long-Term Follow-Up of Overall Survival Part C in accordance with the amended Protocol;
  - Provide for additional funding to the Site in the amount of: for administrative costs related to the Protocol amendment.
  - for time related to Protocol Training.
  - Up to per Study subject to be followed during this Follow-Up Extension Period (Part B) and Long-Term Follow-up period (Part C) pursuant to the amended Protocol. This amount will be paid according to the below mentioned

**trastuzumabem u žen s časným stádiem karcinomu prsu se zesílenou expresí genu HER-2/neu”** (dále jen Klinické hodnocení)

**léku Neratinib (HKI-272)** (dále jen Hodnocený lék)

VZHLEDEM K TOMU, ŽE ZADAVATEL je zadavatelem multicentrického Klinického hodnocení Hodnoceného léku;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE ZADAVATEL a společnost PAREXEL International Czech Republic s.r.o. (dále jen CRO) nebo její sesterská společnost se ( na základě samostatné písemné smlouvy) dohodli, že CRO bude jednat jménem ZADAVATELE jako jeho oprávněný zástupce a zprostředkovatel, jakož i svým jménem;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE smluvní strany uzavřely výše zmíněnou smlouvu;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel upravil Protokol (kopie bude poskytnuta Pracovišti) a tato úprava prodlužuje dobu sledování subjektů Klinického hodnocení. Doba sledování má 2 části; Část B je prodloužením sledování ze 2 na 5 let (+90 dní) po randomizaci a Část C je dlouhodobé sledování celkového přežití.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE obě strany jsou ochotny přijmout dodatek k výše zmíněné Smlouvě;

Na základě výše uvedeného se tedy tímto doplňuje stávající znění shora uvedené smlouvy zněním níže uvedeným. Nové znění nabývá účinnosti k datu podpisu tohoto dodatku:

- prodloužení doby sledování subjektů Klinického hodnocení o další tři (3) roky („Prodloužené období sledování, Část B”) a zavedení Dlouhodobého sledování celkového přežití (Část C) v souladu s dodatkem Protokolu;
- poskytnutí dodatečného financování instituci
  - na administrativní náklady spojené s realizací dodatku Protokolu.
  - za čas, který bude třeba k absolvování školení podle Protokolu.
  - Až za každý subjekt Klinického hodnocení, který bude sledován během tohoto Prodlouženého období sledování (Část B) a Dlouhodobého sledování celkového přežití (Část C) podle upraveného Protokolu. Tato částka bude hrazena podle níže uvedeného rozpisu:

schedule

○

- Part B
  - per year to ascertain from subjects medical records recurrent disease events and deaths or direct contact with the subject through an office visit (standard of care) or phone call.
- Part C
  - for an annual follow-up call to subjects to obtain overall survival data for an estimated 8 years.

The above mention amounts of are payable based on the invoice issued by the Institution upon Amendment signature within 45 days of receipt of the invoice

The remaining amount will be paid according the payment terms contained in Art XII: of the Agreement.

- Confirm that the Site will perform its obligations under the amended Protocol;
- Confirm that the Site will obtain any required ethics committee approval of such Follow-up Extension Period as well as the informed consent of each Study subject who participates in the Follow-Up Extension Period; and
- Confirm that all the other terms of the CS Agreement, including, without limitation, Sponsor's right to audit and monitor the Site and Sponsor's ownership of the data resulting from the Study, remain in full force and effect.

All other terms and conditions of the above-referred Agreement remain unchanged and in full force and effect.

**IN WITNESS WHEREOF**, the parties hereto have set their hands in triplicate with the intention that this is a binding agreement to amend as provided herein.

▪ Část B

- ročně za zjištění opakovaných onemocnění anebo úmrtí z lékařských záznamů subjektu nebo přímým kontaktem se subjektem prostřednictvím návštěvy v ordinaci (standardní péče) nebo telefonicky.

▪ Část C

- za telefonát subjektu za účelem získávání údajů o celkovém přežití, provedený jednou ročně po dobu odhadovanou na 8 let.

Výše uvedené částky ve výši jsou splatné na základě daňového dokladu vystaveného Institucí po uzavření tohoto dodatku ve lhůtě do 45 dnů ode dne doručení daňového dokladu CRO.

Zbýlé částky budou hrazeny v souladu s platebními podmínkami obsaženými v čl. XIII. Smlouvy.

- Potvrzujeme, že Instituce a Zkoušející dostojí svým závazkům podle upraveného Protokolu;
- Potvrzujeme, že Instituce a Zkoušející obdrží všechna požadovaná schválení tohoto Prodlouženého období sledování etickou komisí, jakož i informovaný souhlas každého subjektu Klinického hodnocení, který se zúčastní Prodlouženého období sledování; a
- Potvrzujeme, že všechny ostatní smluvní podmínky Smlouvy o klinickém hodnocení, včetně kromě jiného práva Zadavatele na audit a sledování Pracoviště a vlastnictví údajů, které jsou výsledkem Klinického hodnocení, Zadavatelem, zůstávají v plném rozsahu platné a účinné.

Všechny ostatní smluvní podmínky výše zmíněné Smlouvy zůstávají beze změny a jsou plně platné a účinné.

**NA DŮKAZ ČEHOŽ** smluvní strany podepsaly tři vyhotovení tohoto dodatku, a tím se zavázaly k úpravám v něm popsaným.

(1) **SPONSOR Puma  
Biotechnology, Inc.  
Represented by its authorized/authorised  
agent, PAREXEL International Czech  
Republic s.r.o.  
Zadavatel Puma Biotechnology ,Inc.  
zastoupen PAREXEL International  
Czech Republic s.r.o.**

---

6. 1. 2015

---

Date / Datum

(2) **PAREXEL International  
Czech Republic s.r.o.**

---

6. 1. 2015

---

Date/ Datum

(3) **Institution: Masarykův  
onkologický ústav**

---

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

6. 1. 2015

---

Date/ Datum

(4) **Investigator:**

---

6. 1. 2015

---

Date/Datum