

<p style="text-align: center;"><b>AMENDMENT N° 6</b> (hereinafter Amendment) to the <b>Clinical Site Agreement</b> dated 11. February 2010 (hereinafter Agreement)</p>	<p style="text-align: center;"><b>DODATEK Č. 6</b> (dále jen Dodatek)  ke <b>Ke smlouvě o provedení klinického hodnocení</b> ze dne 11. února 2010 (dále jen Smlouva)</p>
<p style="text-align: center;"><b>This Amendment is made by and between</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Tento Dodatek se uzavírá mezi:</b></p>
<p><b>1) PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,</b> 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)  <b>And</b>  (2) <b>Puma Biotechnology, Inc.,</b> a United States Delaware corporation with a place of business at 10880 Wilshire Blvd, Suite 2150, Los Angeles, California 90024, U.S.A. <b>(hereinafter SPONSOR or Puma)</b>  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  (2) <b>Masarykův onkologický ústav</b> 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  (3) Czech Republic  (hereinafter Investigator)</p>	<p><b>1) PAREXEL International Czech Republic s.r.o.,</b> Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika, IČ: 27160360, sp. zn.: C 100886 vedená u Městského soudu v Praze  (dále jen CRO)  <b>a</b>  (2) <b>Puma Biotechnology, Inc.,</b> společnosti s ručením omezeným založená podle práva státu Delaware, USA, se sídlem na adrese 10880 Wilshire Blvd, Suite 2150, Los Angeles, California 90024, USA <b>(dále jen ZADAVATEL nebo PUMA)</b>  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  <b>a</b>  (3) <b>Masarykův onkologický ústav,</b> se sídlem Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, Česká republika, IČ: 00209805, DIČ: CZ00209805, zastoupený prof. MUDr. Janem Žaloudíkem, CSc., ředitelem  (dále jen Instituce)  <b>a</b>  (4) Česká republika  (dále jen Zkoušející lékař)</p>
<p style="text-align: center;">Regarding</p>	<p style="text-align: center;">a týká se</p>

<p>Protocol No: <b>3144A2-3004-WW</b> (together with any amendments thereto Protocol)</p> <p><b>“A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer”</b> (hereinafter Study)</p> <p><b>Neratinib (HKI-272)</b> (hereinafter Study Drug)</p>	<p>protokolu č.: <b>3144A2-3004-WW</b> (dále jen s dodatky Protokol)</p> <p><b>„Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení léku Neratinib (HKI-272) po léčbě Trastazumabem u žen s rakovinou prsu v raném stádiu s overexprimovaným/amplifikovaným genem HER-2/neu”</b> (dále jen Klinické hodnocení)</p> <p><b>Neratinib (HKI-272)</b> (dále jen Hodnocený lék)</p>
<p>WHEREAS, Puma acquired from Pfizer Inc. (or one of its Affiliates) certain rights to develop, manufacture, and commercialize the Study Drug;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE společnost Puma získala od společnosti Pfizer, Inc. (nebo od některé z jejích dceřiných společností) určitá práva k vývoji, výrobě a komerčnímu využití hodnoceného přípravku;</p>
<p>WHEREAS, sponsorship of the Study has been transferred to Puma and CRO (or its Affiliate) has been retained by Puma (under a separate written agreement) to act as Puma’s representative in managing the Study for Puma;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE úloha zadavatele studie byla přenesena na společnost Puma a společnost Puma angažovala (na základě samostatné písemné smlouvy) klinickou výzkumnou organizaci (CRO) (nebo její dceřinou společnost) jako svého zástupce při správě studie pro společnost Puma;</p>
<p>WHEREAS, Puma has amended the Protocol to include a non-interventional follow up extension of the Study;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE společnost Puma doplnila protokol tak, aby obsahoval neintervenční následné prodloužení studie;</p>
<p>WHEREAS. Institution and Investigator wish to conduct the non-interventional part of the Study;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE Instituce a zkoušející hodlají provést neintervenční část studie;</p>
<p>WHEREAS, Institution and Investigator agree to fully cooperate with CRO and SPONSOR and to permit CRO to perform any and all of the SPONSOR’s Study obligations and to exercise any and all of SPONSOR’s Study rights as has been delegated by SPONSOR to CRO; and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE Instituce a zkoušející souhlasí, že budou plně spolupracovat s CRO a ZADAVATELEM a umožní CRO plnit veškeré povinnosti ZADAVATELE plynoucí ze studie a vykonávat veškerá práva ZADAVATELE plynoucí ze studie, tak jak byla ZADAVATELEM postoupena CRO; a</p>
<p>WHEREAS, Institution, Investigator and CRO, acting on behalf of itself and of the SPONSOR, wish to amend the Agreement;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE Instituce, zkoušející a CRO, jednající jménem svým a jménem ZADAVATELE, hodlají doplnit smlouvu</p>
<p>Now, therefore the Agreement shall be amended and the following amended</p>	<p>Bude na základě tohoto tato smlouva doplněna následovně:</p>
<p>To amend the financial terms of the Agreement the following wording and fees are added:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ per subject for OS Data Collection Activities on re-consented Study subjects</li> </ul>	<p>Finanční podmínky smlouvy jsou doplněny přidáním následujícího znění a poplatků:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ na subjekt za sběr údajů OS u subjektů studie, které obnovily informovaný souhlas</li> </ul>
<p><b>Sites Participating in A13 Part BC Follow up</b></p>	<p><b>Pracoviště účastníci se následného sledování A13 část B/C:</b></p>

<p>Subjects Who Did <b><u>NOT</u></b> Withdraw Consent</p> <p><b>Subjects re-consented to Part B/C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Review subject chart for any OS contact and complete Contact and Follow-up CRF in RAVE (database)</li> <li>○ If no recent contact with subject(s), <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contact patient (phone/letter) and complete Contact and Follow-up CRF</li> </ul> <p>If patient has deceased, an SAE report with the subject's death should be submitted</p> </li> </ul>	<p>Subjekty, které <b><u>NEZRUŠILY</u></b> souhlas</p> <p><b>Subjekty, které obnovily souhlas s částí B/C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zkontrolujte, zda se v kartě subjektu vyskytuje kontakt OS a vyplňte záznam subjektu hodnocení (CRF) pro kontakt a následné sledování v databázi RAVE</li> <li>○ Pokud v poslední době nedošlo ke kontaktu se subjektem (subjekty), <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontaktujte pacienta (dopisem/telefonicky) a vyplňte záznam subjektu hodnocení (CRF) pro kontakt a následné sledování</li> </ul> </li> <li>○ Pokud pacient zemřel, je třeba podat zprávu o závažné nežádoucí příhodě (SAE) ohledně úmrtí subjektu</li> </ul>
<p>Parties agree that CRO shall reimburse the Institution for above mentioned amount for each Study subject for which was the CRF record completed in period from 30<sup>th</sup> April 2017. The total amount for the data collection from 30<sup>th</sup> April 2017 to the execution of this amendment will be paid in the next payment period after the execution of this Amendment.</p>	<p>Smluvní strany se dohodly, že CRO uhradí Instituci výše uvedenou částku za každý subjekt studie, ohledně kterého byl vyplněn záznam subjektu hodnocení (CRF) v období od 30. 4. 2017. Souhrnná částka za sběr údajů v období od 30. 4. 2017 do uzavření tohoto dodatku bude uhrazena v nejbližším platebním období následujícím po uzavření tohoto dodatku.</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement remain unchanged and in full force and effect.</p>	<p>Všechny ostatní smluvní podmínky výše zmíněné Smlouvy zůstávají beze změny a jsou plně platné a účinné.</p>
<p><b>IN WITNESS WHEREOF</b>, the parties hereto have set their hands in quadruplicate with the intention that this is a binding agreement to amend the Agreement as provided herein as of the Amendment Effective Date.</p>	<p><b>NA DŮKAZ ČEHOŽ</b> smluvní strany této smlouvy podepsaly tento dodatek ve čtyřech vyhotoveních se záměrem, že jde o závazné ujednání doplňující smlouvu zde uvedeným způsobem s účinností k datu účinnosti dodatku.</p>

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

---

18. 10. 2017

---

Date/ Datum

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

---

18. 10. 2017

---

Date/ Datum

(3) **Masarykův onkologický  
ústav**

---

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., ředitel

25. 10. 2017

---

Date/ Datum

(4) **Investigator:**

---

25. 10. 2017

---

Date/ Datum