

**CONTRACT AMENDMENT # 3**

**THIS CONTRACT AMENDMENT # 3** (“Contract Amendment # 3”), dated as of last signature hereof (the “Effective Date”), is by and between

**Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.** located at Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic, Company ID number: 27636852, represented by MUDr. Andrea Klč, proxy (“PRA”), acting as an independent contractor for TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD located at 5 Basel Street, Petach Tiqva, 49131, Israel (the “Sponsor”) and

**Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně** located at Pekařská 53, Brno, 656 91, Czech Republic, Company ID number: 00159816, TAX ID number: CZ00159816 represented by [REDACTED], Director (the “Institution”) and

[REDACTED], with resident address at [REDACTED], date of birth: [REDACTED] (the “Investigator”).

**WITNESSETH:**

**WHEREAS**, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement, dated 25<sup>th</sup> July, 2013, as amended by Contract Amendment # 1 dated 19<sup>th</sup> November, 2014 and by Contract Amendment # 2 dated 20<sup>th</sup> April, 2015, Institution’s internal number [REDACTED] (the “Agreement”) between and among the parties, PRA retained the Institution and Investigator to perform the research study entitled “**A multinational, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by an active treatment period, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of oral administration of**

**DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ**

**TENTO DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ** (“Dodatek č. 3 ke Smlouvě”), nabývá účinnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami (“Den účinnosti”), a je uzavřen mezi

**Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, se sídlem Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká Republika, IČ: 27636852, zastoupena MUDr. Andreou Klč, prokuristkou („PRA“), jednající jako nezávislý dodavatel společnosti TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD se sídlem 5 Basel Street, Petach Tiqva, 49131, Izrael (“Zadavatel”) a

**Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně** se sídlem Pekařská 53, Brno, 656 91, Česká republika, IČ: 00159816, DIČ: CZ00159816, zastoupena [REDACTED], ředitelem (dále jen “Zdravotnické zařízení”) a

[REDACTED], trvalý pobyt na adrese [REDACTED] narozen [REDACTED] (dále jen „Zkoušející“).

**OSVĚDČUJÍCE:**

**VZHLEDEM k tomu**, že na základě podmínek Smlouvy o provedení klinického hodnocení uzavřené dne 25. července, 2013, ve znění Dodatku č. 1 ke Smlouvě ze dne 19 listopadu 2014 a Dodatku č. 2 ke Smlouvě ze dne 20. dubna, 2015, sp. zn. Zdravotnického zařízení [REDACTED] (dále jen „Smlouva“) mezi Smluvními stranami, PRA smluvně zavázala Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího k provedení klinického hodnocení s názvem „**Mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení s paralelními skupinami a s následnou léčebnou fází s podáváním**

laquinimod (0.6 mg/day or 1.2 mg/day) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)" (the "Study") sponsored by TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. (the "Sponsor"), as more particularly described in the Agreement; and

**WHEREAS**, according to the updated Protocol version 5 following global Amendment number 4, dated 26-January-2016 of the Study, there are new cardiovascular risk assessment events to be conducted at specific visits, so the Parties agree to amend the Budget of the Agreement to reflect the following changes, that is incorporated as Exhibit B of the Agreement;

**WHEREAS**, the parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 3;

**NOW, THEREFORE**, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

- 1. Budget.** To account for changes to the services and costs under the Agreement, the parties agree that the Budget attached to the Agreement as Exhibit B is hereby stricken and replaced by the Revised Budget attached hereto as Exhibit A. Since the effective date of Protocol Amendment number 4, i.e. from 26<sup>th</sup> January, 2016, the values of visits are the ones referred below. Changes made into Exhibit B of the Agreement (Budget) are further described below for clarity:

účinné látky k vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti dvou perorálně podávaných dávek přípravku laquinimod (0,6 mg/den nebo 1,2 mg/den) u subjektů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS)" ("Studie"), sponzorovanou ze strany TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. (dále jen „Zadavatel“), jak je blíže podrobněji popsáno ve Smlouvě; a

**VZHLEDEM k tomu**, že z důvodu aktualizované verze 5 Protokolu následovaným globálním Dodatkem Protokolu č. 4, ze dne 26 ledna 2016, je požadováno provedení posuzování kardiovaskulárního rizika, které je nutno realizovat v určitých návštěvách a z tohoto důvodu smluvní strany souhlasí se zavedením těchto změn do studijního rozpočtu, který tvoří Přílohu B Smlouvy;

**VZHLEDEM k tomu**, že Smluvní strany se dohodly na úpravě Smlouvy a tuto změnu si přejí provést tímto Dodatkem č. 3 ke Smlouvě;

**SE TÍMTO** s ohledem na předpoklady a následující vzájemné přísliby, dohody a podmínky dále ustanovené smluvní strany dohody takto:

- 1. Rozpočet.** S ohledem na změny v požadovaných službách a částkách v souladu se Smlouvou, smluvní strany souhlasí s tím, že Rozpočet připojený jako příloha B Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje revidovaným Rozpočtem tvořícím přílohu A tohoto Dodatku č. 3 ke Smlouvě. Od data účinnosti Dodatku Protokolu č. 4, tedy ode dne 26. ledna, 2016, platí hodnoty návštěv, jež jsou uvedeny níže. Změny v příloze B Smlouvy (Rozpočet) provedené tímto Dodatkem č. 3 ke Smlouvě jsou pro přehlednost rozepsány níže:

**1.1. Changes into “Period 1 - Double Blind Placebo Controlled”**

Increase of the value of **visits 8 and visit 12**, the new value for these two visits incorporated into updated Budget below.

**1.2. Changes into “Early Treatment Discontinuation (Conditional - Period 1 only)”**

Increase of the value of **visits 8 and visit 12**, the new value for these two visits incorporated into updated Budget below.

**1.3. Changes into “Period 2 - Active Treatment”**

Increase of the value of **visits 18 and visit 22**, the new value for these two visits incorporated into updated Budget below.

The previous naming of **visit 22 for period 2** shall now read “**Visit 22 – Completion Period 2 / ESD**”.

**1.4. Added New period “Early Treatment Discontinuation (Conditional - Period 2 only)”**

ETD visit and Follow-up visits have been introduced in Period 2 and the associated costs incorporated into updated Budget below. Period 2 ETD visit will be compensated at the same cost as the Period 1 ETD visit since the assessments to be carried out are similar. Follow-up visits in Period 2 will be compensated with the exact amount as the corresponding visit in Period 2 - Active Treatment.

**1.5. Addition of a new item into section “Ad hoc/Conditionally Payable Fees”**

It is added the following new item:

Cardiovascular risk assessment and management (if occurring outside of Protocol-scheduled visits for subjects already in the Study, following approval of Global Amendment 4).

**1.1. Změny v tabulce “Period 1 - Double Blind Placebo Controlled”**

Navýšení náhrady za **návštěvu 8 a návštěvu 12**, přičemž nová částka pro tyto dvě návštěvy je uvedena níže v revidovaném Rozpočtu.

**1.2. Změny v tabulce “Early Treatment Discontinuation (Conditional-Period 1 only)”**

Navýšení náhrady za **návštěvu 8 a návštěvu 12**, přičemž nová částka pro tyto dvě návštěvy je uvedena níže v revidovaném Rozpočtu:

**1.3. Změny v tabulce “Period 2 - Active Treatment”**

Navýšení náhrady za **návštěvu 18 a návštěvu 22**, přičemž nová částka pro tyto dvě návštěvy je uvedena níže v revidovaném Rozpočtu.

Pojmenování návštěvy 22 pro Periodu 2 by mělo nyní znít “**Visit 22 – Completion Period 2 / ESD**”.

**1.4. Doplněno nové období “Early Treatment Discontinuation (Conditional-Period 2 only)”**

ETD návštěva a Follow-up návštěvy byly zavedeny v Periodě 2 v souladu s Dodatkem Protokolu č. 4 a příslušné částky jsou uvedeny v revidovaném Rozpočtu níže. Perioda 2 ETD návštěva bude uhrazena ve stejné výši jako ETD u Periody 1, vzhledem k tomu, že se jedná o podobná posouzení. Follow-up návštěvy Periody 2 budou uhrazeny ve stejných částkách jako odpovídající návštěva v Periodě 2 – Active Treatment.

**1.5. Přidání nové položky do části “Ad hoc/Conditionally Payable Fees”**

Přidává se následující položka:

Kardiovaskulární posouzení rizik (vyskytující se mimo Protokolem plánované návštěvy u pacientů ve studii, po schválení globálního Dodatku Protokolu č. 4).

- 2. Ratification of Balance of Agreement.** In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.
  - 3. Headings.** The headings in this Contract Amendment # 3 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.
  - 4.** In case of any disputes between Czech and English version of this Contract Amendment # 3, Czech version shall prevail.
  - 5.** This Contract Amendment # 3 is drawn up in three counterparts, each Party shall receive one.
- 2. Potvrzení obsahu smlouvy.** Smluvní strany tímto potvrzují, že ve všech ostatních ustanoveních zůstává Smlouva nezměněna.
  - 3. Nadpisy.** Nadpisy uvedené v tomto Dodatku č. 3 ke Smlouvě mají pouze orientační význam a nemají jakýkoli vliv na výklad Smlouvy.
  - 4.** V případě rozporu mezi českou a anglickou jazykovou verzí tohoto Dodatku č. 3 ke Smlouvě má přednost česká jazyková verze.
  - 5.** Tento Dodatek č. 3 ke Smlouvě je sepsán ve třech vyhotoveních, z nichž každá smluvní strana obdrží po jednom vyhotovení.

Signatures appear on following page

Podpisy jsou na následující straně

**IN WITNESS WHEREOF**, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment # 3 as of the date first written above.

**NA DŮKAZ TOHO** řádně zmocnění zástupci Smluvních stran podepsali tento Dodatek č. 3 ke Smlouvě dne, jak je uvedeno dále, ale s účinností pro všechny účely k datu účinnosti uvedeného výše.

**PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O.**

By / Podepsal: \_\_\_\_\_  
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: MUDr. Andrea Klč

Title / Funkce: Commercial Proxy / prokuristka

Date / Datum: 30.09.2016

[REDACTED]

By / Podepsal: \_\_\_\_\_

Name / Jméno: [REDACTED]

Title / Funkce: Investigator / Zkoušející

Date / Datum: 12.10.2016

**FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ**

By / Podepsal: \_\_\_\_\_  
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: [REDACTED]

Title / Funkce: Director / ředitel

Date / Datum: 14.10.2016

**EXHIBIT A / PŘÍLOHA A**