

**Amendment # 2 to Clinical Trial Agreement**

**Dodatek # 2 ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení**

**By and Between**

**mezi**

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC,  
Pharmaceutical Research Associates CZ,  
s.r.o., Thomayerova nemocnice and**

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC,  
Pharmaceutical Research Associates CZ,  
s.r.o., Thomayerova nemocnice a**

**For ARN-509-003**

**pro ARN-509-003**

This Amendment # 2 (the "Amendment # 2") by and among **ARAGON PHARMACEUTICALS, INC**, with offices located at 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130 ("Sponsor") represented by Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o. by virtue of Delegation of authority dated [REDACTED] and **Thomayerova nemocnice** with offices located at Vídeňská 800, Praha 4 – Krč, 140 59, Czech Republic Company ID number (IČ): 00064190, TAX ID number (DIČ): CZ00064190, represented by doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., director (the "Institution") and [REDACTED] ("Investigator") located at Vídeňská 800, Praha 4 – Krč, 140 59, Czech Republic and **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, located at Jankovcova 1569/2c, Post Code 170 00, Praha 7, Czech Republic, Company ID number (IČ): 276 36 852, Tax ID number (DIČ): CZ27636852, company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574, represented by MUDr. Andrea Klč, Proxy ("PRA") is made and effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter "Effective Date").

Tento Dodatek # 2 (dále jen "Dodatek # 2") mezi společnostmi **ARAGON PHARMACEUTICALS, INC.**, se sídlem 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130 (dále jen "Sponsor") zastoupenou společností Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., na základě plné moci ze dne [REDACTED] a **Thomayerovou nemocnicí**, se sídlem Vídeňská 800, Praha 4 – Krč, 140 59, Česká republika, IČ: 00064190, DIČ: CZ00064190, zastoupenou doc. MUDr. Zdeňkem Benešem, CSc., ředitelem (dále jen "Zdravotnické zařízení") a [REDACTED] ("Zkoušející"), s místem výkonu práce na adrese Vídeňská 800, Praha 4 – Krč, 140 59, Česká republika a společností **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, se sídlem Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00 Praha 7, Česká republika, IČ: 276 36 852, DIČ: CZ27636852, společnost zapsaná v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574, zastoupenou MUDr. Andreou Klč, prokuristkou (dále jen "PRA") se uzavírá a nabývá účinnosti dnem posledního podpisu smluvní strany uvedeného níže (dále jen "Datum účinnosti").

**WHEREAS**, Sponsor has requested Institution and its employee, [REDACTED] ("Investigator"), to conduct a clinical research study involving the study drug [REDACTED] (the "Study Drug") according to Protocol **ARN-509-003** (the "Protocol") entitled [REDACTED] (the "Study");

**JELIKOŽ**, Sponzor požádal Zdravotnické zařízení a jeho zaměstnance [REDACTED] (dále jen "Zkoušející"), aby vykonali klinické hodnocení, které zahrnuje klinický přípravek [REDACTED] (dále jen "Hodnocený lék") v souladu s protokolem **ARN-509-003** (dále jen "protokol") pod názvem [REDACTED] (dále jen "studie");

**WHEREAS**, Sponsor, PRA, Institution and Investigator entered into the Clinical Trial Agreement on the 2 day of December, 2014, as amended by Amendment # 1 to Clinical Trial Agreement dated 10 July, 2015 (the

**JELIKOŽ**, Sponzor, PRA, Zdravotnické zařízení a Zkoušející uzavřely Smlouvu o provedení klinického hodnocení dne 2 prosince 2014, ve znění Dodatku # 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení ze dne 10 července 2015 (dále jen

“Agreement”);

**WHEREAS**, Sponsor, PRA, Institution and Investigator desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment # 2 to implement the cross-over of Clinical Trial subjects from placebo arm to active arm (██████████) as described in Protocol Amendment Number 8, dated 15<sup>th</sup> March 2017.

**WHEREAS** contact information for the Sponsor’s Payment Agent for the Study shall be modified.

**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:

**A. Exhibit B –Budget & Payment Terms**

The following new clause will be added:

**Cross-over Clinical Trial Subjects**

For Clinical Trial Subjects crossing over from the placebo arm to the active arm of study (██████████), Institution will invoice for visit costs that have been agreed for the active arm of study.

Patients who cross-over, will begin their first visit at Cycle 1 Day 1, and proceed with visits as shown in the table, “Per Subject Fee: Cross-over Patients”.

**Table for Per Subject Fee – for Patients initially assigned active drug (██████████) and Table for Cross-over patients** are attached, hereto, taking into account revised language by reference and shall be attached to the Exhibit B of the Agreement.

**B. The Payment Agent information** in Section 17 of the Agreement is hereby updated to replace the reference to Clinverse, Inc. with “Clinverse, Inc. d/b/a Bioclinica Financial Lifecycle Solutions, a wholly-owned subsidiary of Bioclinica, Inc.” Additionally, the “Mail To” address for Payment Agent on Exhibit B of the Agreement is hereby updated to read as

“Smlouva”);

**JELIKOŽ**, si Sponzor, PRA, Zdravotnické zařízení a Zkoušející přejí doplnit Smlouvu s účinností ke dni tohoto Dodatku # 2 z důvodu přechodu subjektů klinického hodnocení z ramene s placebem na aktivní rameno léčby (██████████), jak je popsáno v Dodatku Protokolu č. 8, ze dne 15 března 2017.

**JELIKOŽ** budou upraveny kontaktní informace pro platebního agenta Sponzora pro studii.

**Z TOHO DŮVODU**, s ohledem na předpoklady, vzájemné závazky v tomto Dodatku # 2 obsažené a na další přiměřenou protihodnotu, jejíž přijetí a dostatečnost jsou tímto uznávány, se Strany dohodly následovně:

**A. Příloha B – Rozpočet a Platební kalendář**

Následující nový odstavec bude přidán:

**Přecházející subjekty klinického hodnocení**

U subjektů klinického hodnocení, kteří přecházejí z ramene s placebem do aktivního studijního ramene (██████████) bude Zdravotnické zařízení vystavovat fakturu za návštěvy, které byly odsouhlaseny pro aktivní rameno studie.

Subjekty, kteří přecházejí, zahájí svou první návštěvu v Cyklu 1 Den 1 a pokračují v návštěvách, jak je uvedeno v tabulce “Platba za subjekt: Přecházející subjekty”.

**Tabulka pro platbu subjektů – pro subjekty původně přiřazené na aktivní léčbu (██████████) a Tabulka pro přecházející subjekty** jsou součástí tohoto Dodatku # 2, s odkazem na upravený text a jsou tímto vloženy do Přílohy B Smlouvy.

**B. Informace o platebním agentu** v odstavci 17 Smlouvy jsou tímto upraveny tak, aby nahradily odkaz na Clinverse, Inc. následovně: “Clinverse, Inc. d/b/a Bioclinica Financial Lifecycle Solutions, dceřinná společnost společnosti Bioclinica, Inc.” Dále se upravuje “poštovní adresa” platebního agenta v Příloze B Smlouvy

follows:

Email to [REDACTED]

Or Mail to:

BIOCLINICA FLS

4025 Stirrup Creek Drive, Suite 100

Durham, NC 27703 USA

následovně:

Email: [REDACTED]

Poštovní adresa:

BIOCLINICA FLS

4025 Stirrup Creek Drive, Suite 100

Durham, NC 27703 USA

- C. Parties hereby agree that Section 7.6 Register of Contracts in the Czech Republic is added into Section 7 Ownership of Data – Confidentiality – Registry - Publication of the Agreement and reads as follows:

“7.6 Register of Contracts in the Czech Republic

The Institution undertakes to ensure the publication of the Agreement and further Amendments with the exception of Trade Secret and other information that should be excluded from such publication (e.g. personal data) through the Register of Contracts as a public administration information system pursuant to section 5(1) of Act No. 340/2015, on special conditions for the effectiveness of some contracts, the disclosure of these contracts and on registers of contracts (the “Act on Register of Contracts”) and in compliance with Act 106/1999, On Free Access to Information (as amended), guidelines and decisions of the Ministry of Health of the Czech Republic. The Institution is obliged to publish the Agreement within 10 days following the date of last signature of the Agreement. Institution shall then pass to PRA a confirmation from the administrator of the Register of Contracts to following email address: [REDACTED], unless the PRA is notified directly by the administrator of the Register of Contracts.

PRA will provide the Institution with final redacted version of the Agreement

- C. Smluvní strany tímto souhlasí, že Článek 7.6 Registr smluv v České republice bude vložen do části 7 Uveřejnění – Důvěrnost – Rejstřík - publikace Smlouvy a zní následovně:

“7.6 Registr smluv v České republice

Zdravotnické zařízení se tímto zavazuje zajistit uveřejnění Smlouvy a případných dodatků s výjimkou obchodního tajemství a dalších informací, které by měly být vyloučeny z takového zveřejnění (např. Osobní údaje) a to prostřednictvím Registru smluv v rámci informačního systému veřejné správy v souladu s § 5 odst. 1 zákona č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv (“Zákon o registru smluv”) a v souladu se zákonem č. 106/1999, o svobodném přístupu k informacím, ve znění pozdějších předpisů a dále s pokyny a rozhodnutími Ministerstva zdravotnictví České republiky. Zdravotnické zařízení je povinno Smlouvu uveřejnit do 10 dnů od data posledního podpisu Smlouvy. Zdravotnické zařízení poté předá PRA potvrzení od správce Registru smluv na e-mailovou adresu [REDACTED], pokud není PRA informována přímo správcem Registru smluv.

PRA doručí bez zbytečného odkladu Zdravotnickému zařízení konečnou

determined for publication.

If the Institution fails to fulfill the obligation referred to above, PRA shall proceed to publish the Agreement in the Register of Contracts with the exception of Trade Secret of Janssen and other information (e.g. personal data), which should be excluded from the publication, so as to maintain the deadline according to section 5(2) of the Act on Register of Contracts.

Prior to any publication of the Agreement in the Register of Contracts pursuant to this Section 7.6, the Parties undertake:

(i) to discuss with the other Party the accuracy of the content of the Agreement to be published, after Trade Secret and other information to be excluded, as indicated above, from publication have been rendered illegible, and published metadata, before sending a data message to the administrator of the Register of Contracts with an electronic image of the remainder of the content of the Agreement;

(ii) to notify the other Party before making any further submissions to Register of Contracts on its own initiative or as a response to the administrator of the Register of Contracts.

After complying with the obligations set forth above, the Party which sends the Agreement to the administrator of the Register of Contracts is also obliged to let the administrator of the Register of Contracts know the databox details of the other Party.

**D. 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

podobu Smlouvy s redakcí určenou pro uveřejnění.

Pokud Zdravotnické zařízení nesplní výše uvedenou povinnost, provede uveřejnění Smlouvy v Registru smluv PRA, s výjimkou obchodního tajemství společnosti Janssen a dalších informací (např. Osobních údajů), které by měly být vyloučeny z uveřejnění, tak aby byla dodržena lhůta podle § 5 odst. 2 Zákona o registru smluv.

Před každým zveřejněním Smlouvy v Registru smluv podle této části 7.6 se smluvní strany zavazují:

(i) Projednat s druhou smluvní stranou přesnost obsahu Smlouvy, která má být zveřejněna, poté, co obchodní tajemství a další informace, které mají být vyloučeny, jak je uvedeno výše, byly ve Smlouvě znečitelněny a to před odesláním datové zprávy správci Registru smluv s elektronickou verzí upravené Smlouvy;

(ii) Obeznámit druhou smluvní stranu předtím, než učiní další podání ke zveřejnění v Registru smluv z vlastního podnětu nebo jako odpověď pro správce Registru smluv.

Po splnění výše uvedených povinností je smluvní strana, která zasílá Smlouvu správci Registru smluv, rovněž povinna obeznámit správce Registru smluv s údaji databáze druhé smluvní strany.

**D. Potvrzení obsahu Smlouvy.** Smluvní strany tímto potvrzují, že ve všech ostatních ustanoveních zůstává Smlouva nezměněna.

All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.

Veškeré ostatní pojmy a podmínky ve Smlouvě zůstávají neměnné.

**IN WITNESS WHEREOF**, the parties hereto have caused this Amendment # 2 to be executed by their duly authorized representatives as of the date first above written.

**NA DŮKAZ TOHO**, podepsali řádně zmocnění zástupci smluvních stran tento Dodatek # 2 dne, jak je uvedeno dále, ale s účinností pro všechny účely k datu účinnosti.

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

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

Name/ Jméno: MUDr. Andrea Klč

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

**PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O. on behalf of ARAGON  
PHARMACEUTICALS, INC. by virtue of Delegation of authority**

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

Nam/ Jméno: MUDr. Andrea Klč

Title/ Funkce: proxy / prokuristka

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

**Thomayerova nemocnice**

Signature/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.

Title/ Funkce: Director / ředitel

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

██████████

Signature/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno: ██████████

Title/ Funkce: Investigator / Zkoušející

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

**Table for Per Subject Fee –**

**Patients initially assigned active drug**  
(██████████)

**Not published**

**Tabulka pro platbu subjektů –**

**Subjekty původně přiřazené na aktivní léčbu**  
(██████████)

**Nezveřejněno**

**Table for Cross-over patients**  
**Cross Over Patients from Placebo Arm to**  
██████████

For all patients per Amendment #8: PK samples will no longer be collected and radiographic scans are no longer required. Once a patient consents to PA #8, no costs for PK or radiographic scans should be invoiced. For patients initially assigned active drug (██████████) their visit frequency will remain the same.

Based on the site checking the procedures in the protocol at the time of invoicing, this will determine the cycle visit unit cost.

The site invoice should align with the data entered in EDC for the **relevant cycle number and visit cycle type**.

**Table showing payments for cross over patients from Placebo Arm to** ██████████

**Not published**

**Tabulka pro přecházející subjekty**  
**Přecházející subjekty z ramene s placebem**  
na ██████████

Pro všechny subjekty dle Dodatku Protokolu č. 8: PK vzorky se již nebudou shromažďovat a radiologické vyšetření se již nevyžaduje. Jakmile subjekt souhlasí s Dodatkem Protokolu č. 8, žádné platby za PK nebo radiologické vyšetření nebudou fakturovány. Pro subjekty původně zařazené do aktivní léčby (██████████) zůstanou frekvence návštěv stejné.

Na základě kontroly výkonů v protokolu v okamžiku fakturace ze strany řešitelského centra, bude určena platba za jednotlivou návštěvu cyklu.

Faktura ze strany řešitelského centra by měla odpovídat údajům zadaným v EDC **pro příslušné číslo cyklu a typ návštěvy (cyklu)**. **Tabulka zobrazující platby pro přechod subjektů z ramene s placebem na** ██████████

**Nezveřejněno**