

## DODATOK 002

### K ZMLUVE O KLINICKOM SKÚŠANÍ č. 200716288

Tento dodatok (ďalej len "**dodatok**"), je uzatvorený medzi AMGEN GMBH, Prinz Eugen StraÙe 8-10, A-1040 Wien, Rakúsko a jej materská spoločnosť, alebo pobočky ("**spoločnosť**") a SLOVENSKÁ ZDRAVOTNICKÁ UNIVERZITA v zastúpení: prof. PhDr. Dana FARKAŠOVÁ, CSc., rektor, so sídlom: Limbova 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika ("**inštitúcia**"). Všetky nedefinované termíny použité v tomto dodatku majú ten význam, ktorý im bol pridelený v zmluve. Tento dodatok nadobúda účinnosť dňom posledného podpisu nižšie ("**dátum platnosti**").

**VZHĽADOM NA TO**, že spoločnosť a inštitúcia uzavreli zmluvu o klinickom skúšaní **200716288** dňa 02.01.2008 ("**zmluva**") ktorou sa ustanovilo, že sa strany zapoja do hodnotiacej klinickej štúdie podľa Amgen protokolu č. 20060289 s názvom "Odslepené, jednoramenné, nadstavbové skúšanie pre hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a pretrvávania účinnosti denosumabu (AMG162) v liečbe postmenoapuzálnej osteoporózy" a jeho dodatkov; a

**VZHĽADOM** na dátum účinnosti dodatku sa strany dohodli upraviť počet rádiologických procedúr, dodatkom ku zmluve a týmto sa plne nahrádza Rozpis A1 rozpisom A2, ktorý je v prílohe tohto dokumentu.

**TERAZ PRETO** strany týmto súhlasia s nasledovným:

#### 1. OZNÁMENIE PRÍSLUŠNÝM ORGÁNOM

1.1 V primeranom čase od podpísania tohto dodatku, ako môže byť požadované príslušnými zákonmi a predpismi, centrum a skúšajúci oznámi príslušnej etickej komisii čo je predmetom tohto dodatku.

#### 2. VÝKLAD ZMLUVY

2.1 S výnimkou tohto dodatku a doplnenia, všetky podmienky tejto zmluvy sú zahrnuté prostredníctvom tohto odkazu, a zostanú aj naďalej v plnej platnosti a účinnosti a sú ratifikované a potvrdené vo všetkých ohľadoch.

## AMENDMENT 002 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

### Nr. 200716288

This Amendment ("**Amendment**") is made and entered into by and among AMGEN GMBH, Prinz Eugen StraÙe 8-10, A-1040 Wien, Austria and its parents or wholly owned subsidiaries of the parent ("**Company**") and SLOVENSKA ZDRAVOTNICKA UNIVERZITA represented by: prof. PhDr. Dana FARKAŠOVÁ, CSc., Rector of the University; of Limbova 12, 833 03 Bratislava, Slovak Republic hereinafter referred as ("**Institution**"). All terms used in this Amendment and not defined shall have the meanings assigned to them in the Agreement. This Amendment is entered upon the date of the last signature below to become effective on (the "**Effective Date**").

**WHEREAS**, Company and Institution have entered into a Clinical Trial Agreement **200716288** effective as of 02.01.2008 (the "**Agreement**") providing for the parties to engage in a clinical evaluation study pursuant to Amgen Protocol No. 20060289 entitled "An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis" and its amendments; and

**WHEREAS**, as of the Amendment Effective Date the parties wish to modify the number of radiology procedures; and therefore agree to amend the Agreement to restate and replace Schedule A1 in its entirety with Schedule A2 attached hereto.

**NOW, THEREFORE**, the parties hereby agree as follows:

#### 1. NOTIFICATIONS TO THE COMPETENT AUTHORITIES

1.1 Within a reasonable time of signing this Amendment as may be required by applicable law and regulations, Site and Investigator shall notify the appropriate ethics committee of the subject matter of this Amendment.

#### 2. CONSTRUCTION OF AGREEMENT

2.1 Except as amended and supplemented hereby, all of the terms of the Agreement are incorporated herein by reference, and shall remain and continue in full force and effect and are hereby ratified and confirmed in all respects.

A DŮKAZ TOHO strany této zmluvy dali svojim riadne povereným zástupcom túto zmluvu podpísať.  
WITNESS WHEREOF, the parties hereto have used their duly authorized representatives to execute this Contract.

AMGEN

INSTIT

By/ Podpis:

By/ Po

Sc.

Function/ Tit

Function

Date/ Dátum:

9. Mai 2011

Date/

SLOVENSKÁ ZDRAVOTNICA  
UNIVERZITA  
Limbová 12  
833 03 Bratislava  
- 4 -

**SCHEDULE A2/ ROZPIS A2**  
**Protocol/ Protokol 20060289**  
**Site/ Centrum 845**

**1. NÁKLADY NA KLINICKÉ SKÚŠANIA**

Ako odmenu za plnenie v zmysle podmienok tejto zmluvy poskytne Amgen finančnú podporu pre skúšanie podľa rozpočtu stanoveného v tejto Prílohe A2 (ďalej "rozpočet").

Pokiaľ Amgen nebude požadovať, aby boli do skúšania zaradené ďalší účastníci klinického skúšania, celková úhrnná suma splatná podľa tejto zmluvy neprekročí sedemtisícdivestošesťdesiat Eur (€ 7.260,00) (ďalej "náklady skúšania"). Náklady skúšania vychádzajú z týchto predpokladov:

- všetci 5 účastníci klinického skúšania dokončili všetky liečby definované v protokole;
- vykonal sa maximálny počet voliteľných postupov protokolu uvedených v rozpočte;
- dosiahol sa maximálny počet zlyhaní vstupných vyšetrení uvedený v rozpočte;
- ďalšie náklady stanovené v rozpočte boli spotrebované.
- Náklady skúšania nezahŕňajú daň z pridanej hodnoty.
- Náklady skúšania zahŕňajú aj:
  - o Prevádzkové náklady zdravotníckeho zariadenia
  - o Náklady lekárne
  - o Náklady na archiváciu (počas skúšania aj po ňom)
  - o Všetky režijné náklady.

**1. STUDY COST**

As consideration for performance under the terms of this Agreement, Amgen shall provide financial support for the Study in accordance with the budget set forth in this Schedule A2 (the "Budget").

Unless Amgen requests that additional Patients be enrolled in the Study, the total aggregate amount to be paid under this Agreement shall not exceed seven thousand two hundred sixty Euros (€ 7.260,00) (the "Study Cost"). The Study Cost assumes that:

- all 5 Patients have completed all Protocol specified treatments; and
- the maximum number of optional Protocol procedures listed in the Budget have been performed; and
- the maximum number of screen failures listed in the Budget has been reached; and other additional costs set forth in the Budget have been expended.
- The Study Cost does not include any value added tax.
- The Study Cost also includes the following
  - o Hospital Overhead Costs
  - o Pharmacy Costs
  - o Archiving costs (during and after the Study)
  - o Any overheads

## ROZPOČET

## 2. BUDGET

| Number of Subjects:<br>Počet účastníkov klinického skúšania:                                          |                                                                          |                                                              | 5                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Description<br>Popis                                                                                  | Frequency/details<br>Frekvencia/detaily                                  | Max.<br>Per Patient<br>Maximálna čiastka za<br>účastníka (€) | Max.<br>Total<br>Celková maximálna<br>čiastka (€) |
| Per Subject Fee<br>Platba za účastníka<br>klinického skúšania                                         | <i>In accordance with table<br/>below<br/>V súlade s tabuľkou nižšie</i> | 1.412,00                                                     | 7.060,00                                          |
| Optional Day 1 visit<br>Voliteľná návšteva na 1. deň                                                  | <i>In accordance with below.<br/>V súlade s tabuľkou nižšie</i>          | 30,00                                                        | 150,00                                            |
| Optional Follow-up visit to<br>Day 10 visit<br>Voliteľná kontrolná návšteva<br>až návšteva na 10. deň | <i>In accordance with below.<br/>V súlade s tabuľkou nižšie</i>          | 10,00                                                        | 50,00                                             |
| <b>MAXIMUM CONTRACT VALUE<br/>MAXIMÁLNA ZMLUVNÁ ČIASTKA</b>                                           |                                                                          |                                                              | <b>7.260,00</b>                                   |

Poplatok za účastníka klinického skúšania:Per Subject Fee:

| Protocol<br>Version<br>Verzia protokolu          | Milestone<br>Míľnik                                                                                                                   | Milestone Payment in €<br>Platba za míľnik v € |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Original<br>Pôvodný                              | Day 1<br>1.deň                                                                                                                        | 30,00                                          |
|                                                  | Day 10<br>10.deň                                                                                                                      | 20,00                                          |
|                                                  | Month 6<br>6.mesiac                                                                                                                   | 30,00                                          |
|                                                  | Month 12<br>12.mesiac                                                                                                                 | 240,00                                         |
|                                                  | Month 18<br>18.mesiac                                                                                                                 | 30,00                                          |
|                                                  | Month 24 / EOS PA1*<br>24.mesiac / Ukončenie klinického skúšania Dodatok<br>č. 1 k protokolu (PA 1)*                                  | 250,00                                         |
| Protocol Amendment 3<br>Dodatok č. 3 k protokolu | Month 24 IP Admin & Re-consenting to PA3<br>24.mesiac podávanie skúšaného produktu a nový<br>súhlas pre Dodatok č.3k protokolu (PA 3) | 25,80                                          |
|                                                  | Month 30<br>30.mesiac                                                                                                                 | 50,40                                          |
|                                                  | Month 36<br>36.mesiac                                                                                                                 | 139,40                                         |
|                                                  | Month 42<br>42.mesiac                                                                                                                 | 50,40                                          |
|                                                  | Month 48<br>48.mesiac                                                                                                                 | 58,40                                          |
|                                                  | Month 54<br>54.mesiac                                                                                                                 | 50,40                                          |

|  |                                                                                                               |                              |          |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------|
|  | Month 60<br>60.mesiac                                                                                         |                              | 139,40   |
|  | Month 66<br>66.mesiac                                                                                         |                              | 50,40    |
|  | Month 72<br>72.mesiac                                                                                         |                              | 55,40    |
|  | Month 78<br>78.mesiac                                                                                         |                              | 50,40    |
|  | Month 84<br>ET / EOS<br>84.mesiac<br>predčasné<br>ukončenie<br>liečby/<br>ukončenie<br>klinického<br>skúšania | Visit<br>Návšteva            | 68,20    |
|  |                                                                                                               | DXA & X-ray**<br>DXA a RDG** | 73,40    |
|  | Total:<br>Celková zmluvná čiastka:                                                                            |                              | 1.412,00 |

\* EOS PA1 (ukončenie skúšania – prvá časť) - pre účastníkov, ktorí sa nebudú chcieť zúčastniť tretej časti (PA3).

\*\* Ak sa návšteva pri predčasnom ukončení (ET) uskutoční do 6 mesiacov od posledných denzitometrických (DXA) a RTG snímok, nemusia sa tieto zobrazovacie vyšetrenia zopakovať.

Okrem platby za účastníka klinického skúšania poskytne Amgen platby aj za nasledujúce postupy:

#### Voliteľné návštevy

\* EOS PA1 for subjects that do not want to participate in the PA3.

\*\* If the Early Termination visit occurs within 6 months of the last DXA scans and radiographs, then these imaging assessments do not need to be repeated.

In addition to the Per Subject Fee, Amgen will also provide payment for the following:

#### Optional Visits

| Visit Description<br>Popis návštevy                                                                | Visit Payment<br>Platba za návštevu |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Optional Day 1 <sup>+</sup><br>Voliteľná návšteva 1.deň <sup>+</sup>                               | €30,00                              |
| Optional Follow up to Day 10 <sup>++</sup><br>Voliteľné ďalšie sledovanie do 10. dňa <sup>++</sup> | €10,00                              |
| <b>Total</b><br><b>Celková zmluvná čiastka</b>                                                     | <b>€40,00</b>                       |

<sup>+</sup> Splatná ak sa návšteva na 1. deň skúšania uskutoční v iný deň, než návšteva v 36. mesiaci pre skúšanie 20030216.

<sup>++</sup> Vykonajte, ak je na návšteve na 10. deň skúšania sérová hladina vápnika upravená na albumín nižšia ako 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l).

#### Výživové doplnky s vitamínom D / vápnikom

Amgen pracovisku poskytne výživové doplnky s vitamínom D/vápnikom.

<sup>+</sup> Payment if Day 1 occurs on different day from 20030216 Month 36 visit

<sup>++</sup> Complete if albumin-adjusted serum calcium value below 7.5mg/dl (1.875mmol/L) at the Day 10 visit

#### Vitamin D / Calcium Supplements

Vitamin D / Calcium supplements will be provided to the site by Amgen.

### 3. PODMIENKY ODPLATY

Odplata bude uskutočnená nasledovne:

- (a) Odplata bude realizovaná ročne za ukončené návštevy ako je uvedené v Rozpočte vrátane Dobrovoľných procedúr uvedených v protokole. Ukončené návštevy a procedúry sa budú zakladat' na informáciách obsiahnutých v príslušných prípadových správach.
- (b) Na základe ukončenia klinického skúšania v súlade s protokolom alebo skorého ukončenia v časti 13 zmluvy, bude odplata za ukončené návštevy a vykonané procedúry realizovaná iba s ukončeným a opraveným e-CRF za účelom výpočtu konečnej splatnej záverečnej odplaty platby („záverečná odplata“). Oddelene od pokračujúcich ročných odplát, náklady za Dobrovoľné procedúry uvedené v protokole budú uhrádzané ako je uvedené v rozpočte v závere klinického skúšania a budú zahrnuté do konečnej odplaty, aby sa zaistilo, že sa neprekročí suma uvedená v rozpočte
- (c) Konečná (posledná) odplata bude splatná na základe close-out visit, prijatia (i) ukončeného e-CRF a otázok, (ii) záverečnej správy skúšajúceho vo forme prijateľnej pre Amgen a (iii) po poskytnutí vyúčtovaní všetkého nepoužitého liečiva.

**Neberú sa do úvahy žiadne ďalšie žiadosti o financovaní bez predchádzajúceho písomného súhlasu Amgen.**

#### Údaje o príjemcovi:

Platby budú uskutočňované na nasledujúce číslo účtu:

|                         |                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------|
| Account Name            | Slovenska zdravotnicka univerzita                  |
| IBAN/<br>Account Number | SK83 8180 0000 0070 0019 8848<br>7000198848 / 8180 |
| SWIFT/Sort Code         | SUBASKBX                                           |
| Bank Name               | Statna pokladna                                    |
| Bank Address            | Radlinskeho 32, 810 05 Bratislava, Slovak Republic |

Inštitúcia môže z času na čas písomne požiadať o zmenu v údajoch o príjemcovi platby. Takéto zmeny je potrebné písomne oznámiť. Ak bude Amgen so zmenou súhlasiť, písomne potvrdí, že zmenu akceptuje. Nebude potrebný žiadny ďalší dodatok zmluvy.

### 3. PAYMENT TERMS

Payments will be made as follows:

- (a) Payments will be made annually for visits which have been completed as set forth in the Budget above, including Protocol optional procedures. Visits and procedures, which have been completed, will be based on information contained in the corresponding case report forms.
- (b) Upon Study completion in accordance with the Protocol or early termination per Section 13 of the Agreement, the payments made based on the visits completed and procedures performed will be reconciled, with the completed and corrected e-CRF in order to calculate the final payment due (the "Final Payment"). Separate from ongoing annually payments, the Protocol optional procedures costs will be paid as set forth in the Budget at the end of the Study and included in the Final Payment to ensure that the maximum amounts set forth in the Budget have not been exceeded.
- (c) The Final Payment will be due upon completion of the close-out visit, receipt of (i) all completed and corrected e-CRF and queries, of (ii) the Investigator's final report in a form acceptable to Amgen and (iii) provided all unused Study drug has been accounted for.

**No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Amgen.**

#### Payee information:

Payment shall be made to the following account number:

From time to time, the Institution may request in writing a change in Payee information. Such changes need to be notified in writing. If Company agrees to the requested change, it will confirm in writing that the change is acceptable. No additional amendment of the Agreement will be necessary.