AMENDMENT No. 3 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment to Clinical Trial Agreement ("Amendment") is between

F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel, Switzerland (Hereinafter referred to as the '**Sponsor**')

represented by

IQVIA RDS Slovakia, s.r.o. ("**CRO/IQVIA**"), having a placeof business at Vajnorska 100/B, 83104 Bratislava, Slovak Republic, Organisation No: 45942269, Filed in the Companies register of the District Court Bratislava I, section: Sro, File no: 69023/B represented by: Aurelia Mojzesova, holder of procuration

and

Fakultna nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banska Bystrica Nam. L. Svobodu 1, 975 17 Banska Bystrica, Slovak Republic.Organisation Identification No.: 165549 Tax Identification No.: 202 109 56 70 (Hereinafter referred to as the **'Medical Facility')**

andis effective as of the date last signed below

WITNESSETH:

WHEREAS, IQVIA, Sponsor and the Institution are parties to an agreement entitled Clinical Trial Agreement for Protocol **Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis,**, hereinafter referred to as the 'Study'effective as of 21.10.2011 and as amended (the "Agreement"), and the parties desire to amend such Agreement;

WHEREAS, the Budget shall be amended due to Protocol Amendment version G dated 03/08/2018.

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein, and other

DODATOK ZMLUVY Č.3 O KLINICKOM SKÚŠANÍ

Tento dodatok zmluvy o klinickom skúšaní (ďalej „dodatok") sa uzatvára medzi

F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Bazilej, Švajčiarsko (ďalej iba "**zadávateľ**")

zastúpený

IQVIA RDS Slovakia, s.r.o. (ďalej „**CRO/IQVIA**"), so sídlom na adrese Vajnorská 100/B, 83104 Bratislava, Slovenská republika, IČO: 45942269, Zapísaná v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I., oddiel: Sro, vl.č: 69023/B, v zastúpení: MUDr. Aurélia Mojzešová, prokurista

a

Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica Námestie L.Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica, Slovenská republika Identifikačné číslo organizácie: 165549, Daňové identifikačné číslo: 202 109 56 70, (ďalej iba **"zdravotnícke zariadenie")**

a nadobúda účinnosť dňom podpísania poslednou zmluvnou stranou nižšie

ÚVODNÉ VYHLÁSENIA:

Spoločnosť IQVIA, zadávateľ a Zdravotnícke zariadenie sú zmluvnými stranami zmluvy s názvom Zmluva o klinickom skúšaní pre protokol **Fáza II, multicentrická, randomizovaná, čiastočne zaslepená štúdia v paralelných skupinách, kontrolovaná placebom a Avonex® -om, na zistenie dávkovania a na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti 2 dávkovacích režimov ocrelizumabu u pacientov trpiacich relaps-remitujúcou sklerózou multiplex, pomocou merania mozgových MRI lézií, ,** ďalej iba "klinické skúšanie", ktorá nadobudla účinnosť dňa 21.10.2011 v znení neskorších dodatkov (ďalej „zmluva"), a zmluvné strany si želajú zmeniť a doplniť túto zmluvu.

Rozpočet sa má zmeniť podľa dodatku k protokolu verzia G zo dňa 03/08/2018.

S ohľadom na vzájomné dohody a záväzky uvedené v tomto dokumente a riadne a primerané protiplnenie,

good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

ktorého prevzatie a dostatočnosť sa týmto potvrdzuje, sa zmluvné strany týmto dohodli na zmene a doplnení zmluvy takto:

1. Budget

The Budget shall be amended due to Protocol Amendment version H dated 03/08/2018. Therefore, the budget is hereby amended, with a summary of changes as follows:

OLE budget:

1. OLE: Visits amended to reflect the OLE extension timelines.

2. Optional RBR : ICF, Collection of blood sample as well as CSF (per lumbar puncture) added to Conditionals.

The Budget is hereby deleted in its entirety and replaced by the attached Budget.

1. Rozpočet

Rozpočet sa zmení kvôli dodatku k protokolu verzie H zo dňa 03/08/2018. Týmto sa mení rozpočet a súhrn zmien bude nasledovný:

Rozpočet nezaslepeného predĺženia skúšania (OLE):

1. OLE: Návštevy sa zmenili tak, aby odrážali časový harmonogram predĺženia OLE.

2. Voliteľné hodnotenie prínosov a rizík (RBR): do podmienok bol pridaný formulár ICF, odber vzorky krvi aj CSF (pri lumbálnej punkcii).

Rozpočet sa týmto v celom rozsahu vypúšťa a nahrádza sa priloženým rozpočtom.

All terms and conditions of the Agreement not expressly amended by this Amendment remain in full force and effect.

Všetky podmienky zmluvy, ktoré sa výslovne nezmenili ani nedoplnili týmto dodatkom, zostávajú plne platné a účinné.

IN WITNESS WHEREOF, this Amendment has been executed by the parties hereto through their duly authorized officers on the date(s) set forth below.

NA ZNAK SÚHLASU S VYŠŠIE UVEDENÝM zmluvné strany uzatvárajú tento dodatok prostredníctvom podpisov svojich riadne oprávnených zástupcov ku dňu(-om) uvedenému(-ým) nižšie.

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS Slovakia s.r.o./
POTVRDENÉ A ODSÚHLASENÉ IQVIA RDS Slovakia s.r.o.:

By/
Za:_____

Name/
Meno:_____

Title/
Funkcia:_____

Date/

Dátum:_____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY SPONSOR (IQVIA executing on Sponsor's behalf)/ POTVRDENÉ A ODSÚHLASENÉ ZADÁVATEĽOM (podpísané spoločnosťou IQVIA v mene zadávateľa)

By/
Za:_____

Name/
Meno:_____

Title/
Funkcia:_____

Date/
Dátum:_____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica/ Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica
By/
Za:_____

Name/
Meno:_____

Title/
Funkcia:_____

Date/
Dátum:_____

By/
Za:_____

Name/
Meno:_____

Title/
Funkcia:_____

Date/
Dátum:_____

BUDGET

Description	Short Name	Amounti EUROS
OLE Screening visit	OLE SV	115.83
Visit 12	V12	370.92
Visit 13	V13	320.76
Visit 14	V14	154.11
Visit 15	V15	198.00
Visit 16	V16	327.69
Visit 17	V17	481.14
Visit 18	V18	540.87
Visit 19	V19	71.28
Visit 20	V20	505.89
Visit N-2	VN-2	71.28
Visit N	VN	505.89
Screen-Fail Week 12	SF W12	131.34
Screen-Fail Week 24	SF W24	193.38
Screen-Fail Week 36	SF W36	131.34
Screen-Fail Week 48	SF W48	193.38
Total		**4,313.10 €**

Additional payments

Description	Short Name	Amount in EUROS
Bcell Follow-Up	Bcell FU	68.40
Delayed Dosing Visit	Delayed	127.35
Unscheduled Visit	UNV	62.10
Withdrawl visit	WD	69.45
		258.90 €

Conditional procedures - Invoicable items

Description		**Amount in EUROS**
Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); without contrast material, followed by contrast material(s) and further sequences (eg, proton)		
Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, brain including brain stem (MRI); without contrast material, followed by contrast material(s) and further sequences (eg, proton)		
Patient Reimbursement, Expenses, Patient Travel - Per Visit		
TTC Code: Genomics consent; DNA consent; Genetics (RBR)		2.10
Collection of samples, any method including blood, serum, (RBR and Biomarker samples)		1.80
TTC Code: Collection of specimen; urine, urine collection (Formerly TTC code 99010) (JVC testing)		0.90
Lab handling and/or shipping of specimen(s)		2.10
Electrocardiogram, routine ECG (EKG) with at least 12 leads, 12 lead ECG, 12-lead ECG: Includes tracing, interpretation and report		6.45
European Quality of Life Questionnaire (EuroQol) (EQ-5D); self-administered		2.25
Treatment Satisfaction Survey, General		1.35
SF-36		1.95
Collection of CSF per lumbar puncture		31.95
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)		1.20