

AMENDMENT No. 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT Reg. No. 08/OVZ/15/039-P

This Amendment to Clinical Trial Agreement (“Amendment”) is between

F. Hoffmann-La Roche Ltd, having a place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(Hereinafter referred to as the ‘**Sponsor**’)

and

Contractual research organization

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (formerly Quintiles Czech Republic, s.r.o.)
Pernerova 691/42, Karlín, Praha 8
zip code 186 00
Czech Republic
Identification number: 247 68 651
Tax Identification number: CZ247 68 651
(Hereinafter referred to as the ‘**CRO**’)

and

Fakultní nemocnice Ostrava

having a place of business at 17. listopadu 1790/5, Ostrava – Poruba, postcode 708 52, Czech Republic

Identification number 008 43 989, Tax identification number CZ00843989

Founding document of the Ministry of Health of the Czech Republic dated of November 25th, 1990, ref. No. OP-054-25.11.90

with regard to this Agreement the following representative is authorised to act on behalf of Institution and to execute this deed: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D., Vice-director for Science and research

(Hereinafter referred to as the ‘**Medical Facility**’)

and

Workplace: Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava, with its registered office at 17. listopadu 1790/5, Ostrava Poruba, postal code 708 52, Czech Republic
(Hereinafter referred to as the “**Principal Investigator**”)

DODATEK č. 2 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ č. 08/OVZ/15/039-P

Tento Dodatek ke smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen „Dodatek“) se uzavírá mezi

F. Hoffmann-La Roche Ltd, se sídlem Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilej, Švýcarsko
(dále jen „**Zadavatel**“)

a

Smluvní výzkumná organizace

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o. (dříve Quintiles Czech Republic, s.r.o.)
Pernerova 691/42, Karlín, Praha 8

PSČ 186 00
Česká republika
IČO: 247 68 651
DIČ: CZ247 68 651
(dále jen „**CRO**“)

a

Fakultní nemocnice Ostrava

se sídlem na adrese 17. listopadu 1790/5, Ostrava Poruba, PSČ 708 52, Česká republika

IČO: 008 43 989
DIČ: CZ00843989

Zřizovací listina MZ ČR ze dne 25. listopadu 1990 č.j. OP-054-25.11.90

ve věcech této smlouvy je oprávněn jednat a podepisovat: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D., náměstek ředitele pro vědu a výzkum
(dále jen „**Zdravotnické zařízení**“)

a

Místo pracoviště: Interní klinika **Fakultní nemocnice Ostrava**
se sídlem na adrese 17. listopadu 1790/5, Ostrava Poruba, PSČ 708 52, Česká republika
(dále jen „**Hlavní zkoušející**“)

and is effective as of the date of its publication in the Register of Agreements.

WITNESSETH:

WHEREAS, CRO, Sponsor, Medical Facility and Principal Investigator are parties to an agreement entitled Clinical Trial Agreement for Protocol "A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ETROLIZUMAB AS AN INDUCTION AND MAINTENANCE TREATMENT FOR PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE" effective as of 20 August 2015 (the "Agreement"), and the parties desire to amend such Agreement;

WHEREAS, Budget shall be adjusted in accordance with country Fair Market Value (FMV) as approved by the Sponsor.

WHEREAS, the Screen Failure ratio shall be amended as approved by the Sponsor;

WHEREAS, the Prescreening Activities shall be amended.

WHEREAS, the Budget shall be amended in accordance with Protocol Amendment version 7 dated 22-Sep-2017;

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein, and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

Article I.

Section XIII, Financial aspects:

a) Screening Failure:

The Screen Failure Payments language is hereby amended as follows:

██████████

a je účinný k datu uveřejnění v registru smluv.

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

Společnost CRO, Zadavatel, Zdravotnické zařízení a Hlavní zkoušející jsou smluvními stranami smlouvy o klinickém hodnocení k Protokolu RANDOMIZOVANÉ DVOJITĚ ZASLEPENÉ PLACEBEM KONTROLOVANÉ MULTICENTRICKÉ KLINICKÉ HODNOCENÍ FÁZE III POSUZUJÍCÍ ÚČINNOST A BEZPEČNOST ETROLIZUMABU JAKO INDUKČNÍ A UDRŽOVACÍ LÉČBY U PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU AKTIVNÍ CROHNOVOU CHOROBOU účinné od 20. srpna 2015 (dále jen „Smlouva“), a přejí si Smlouvu upravit.

Rozpočet se upravuje, aby byla zohledněna přiměřená tržní cena platná v dané zemi (fair market value, FMV) schválená Zadavatelem.

Upravuje se poměr pacientů, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, jak byl schválen Zadavatelem.

Upravují se Předvstupní úkony.

Rozpočet se upravuje podle Dodatku k Protokolu verze 7 z 22. 9. 2017.

Po zvážení vzájemných příslibů a závazků zde uvedených a dalších řádných a hodnotných protiplnění, jejichž přijetí a dostatečnost je tímto potvrzena, se smluvní strany dohodly na změně Smlouvy takto:

Článek I.

Článek XIII, Finanční aspekty:

a) Návštěvy vyhodnocené jako „screening failure“

Znění ustanovení Platby za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, se upravuje takto:

██████████

b) Prescreening Activities:

Section XIII. of the Agreement is hereby amended to add the following new paragraph "Prescreening Activities", which shall be added below the "Screening Failure" language:

Prescreening Activities



Article II.

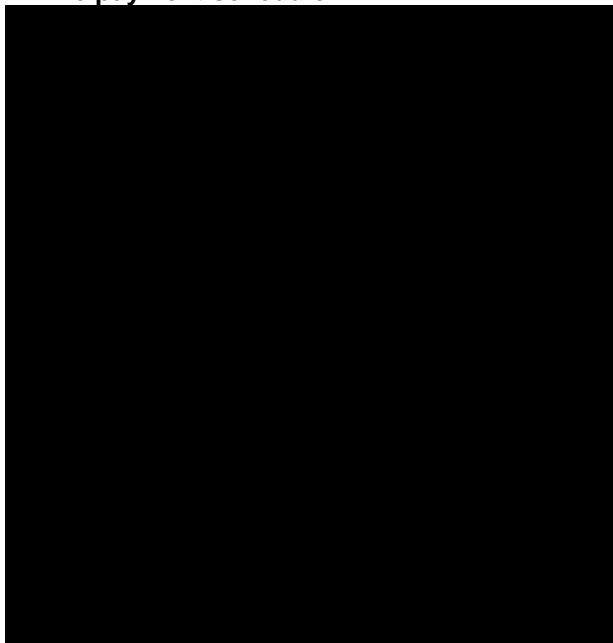
Budget:

The Budget shall be amended in accordance with Protocol Amendment version 7 dated 22-Sep-2017. In addition, as stated above, the Budget amounts shall be adjusted in accordance with country Fair Market Value (FMV), the Screen Failure Allowance and the Prescreening Activities shall also be amended in the budget. Therefore, the budget is hereby amended as follows:



The existing version of payment tables in Section XIII. of the Agreement, paragraph 4. - The payment schedule, is deleted and replaced with the following:

4. The payment schedule



b) Předvstupní úkony

Článek XIII. Smlouvy se tímto doplňuje o následující nový odstavec „Předvstupní úkony“, který se doplňuje za ustanovení „Návštěvy vyhodnocené jako „screening failure“:

Předvstupní úkony



Článek II.

Rozpočet:

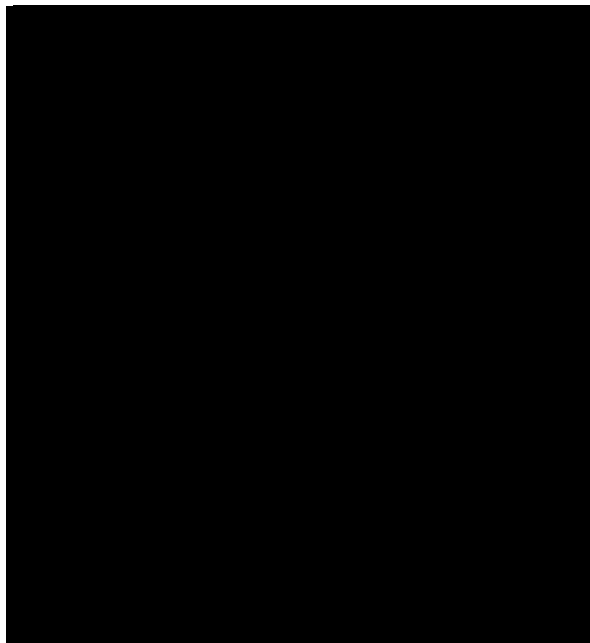
Rozpočet se upravuje podle Dodatku k Protokolu verze 7 z 22. 9. 2017. Kromě výše uvedených případů se částky v Rozpočtu upravují v souladu s přiměřenou tržní cenou platnou v dané zemi (fair market value, FMV) a v Rozpočtu se upravují také Úhrady za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, a Předvstupní úkony. Rozpočet se proto mění, jak je uvedeno níže:

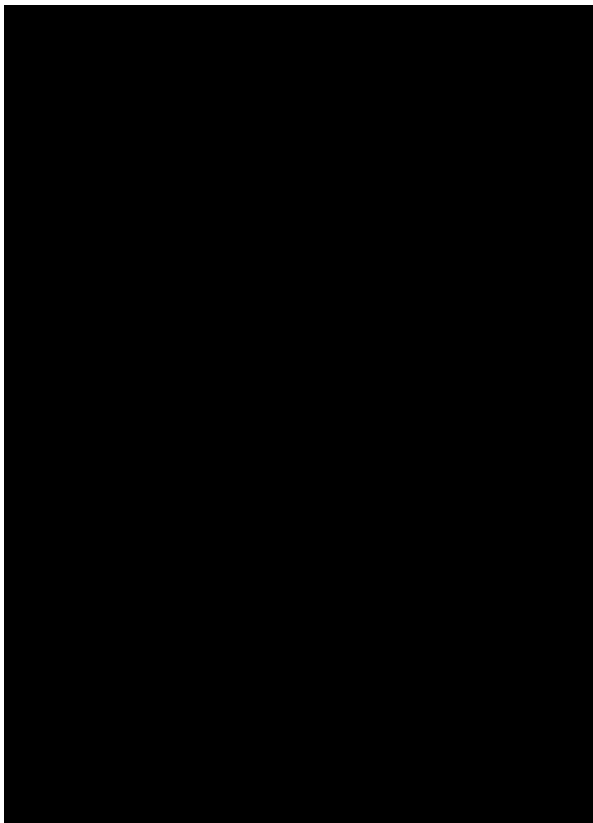
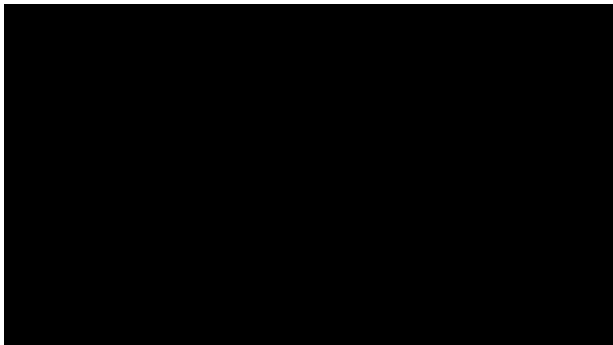
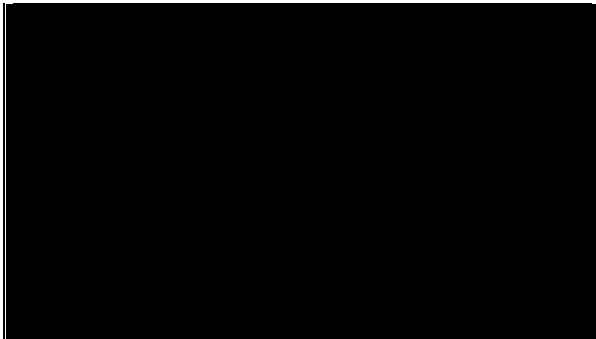
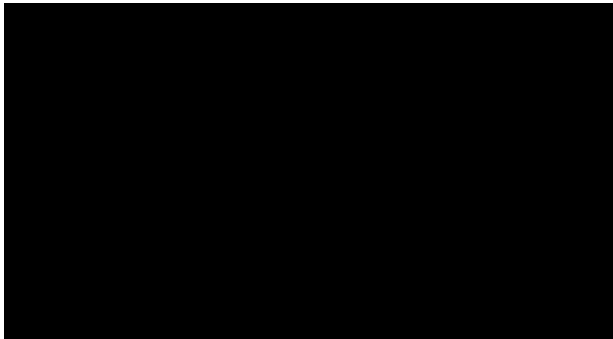
,



Dosavadní znění rozpočtových tabulek v článku XIII. Smlouvy, odstavci 4. - Platební rozvrh, se ruší a nahrazuje se následujícím zněním:

4. Platební rozvrh







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

Všechny podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají v plném rozsahu platné a účinné.

Article III.

The Parties hereby agree that visits and activities under Articles I. and II. of this Amendment No.2, performed during the period from the date 16 February 2018, when Protocol Amendment version 7 was implemented, until the effective date of this Amendment No. 2, shall be deemed as performance of the Contract as amended by this Amendment No. 2.

Article IV.

Medical Facility, Sponsor and IQVIA hereby acknowledge that this Amendment will be published in the Agreements Register pursuant to Act no. 340/2015 Sb., on Agreements Register. As and between the Parties, Institution agrees to publish the Amendment and the Agreement pursuant to the foregoing. Any information which constitutes trade secret of either Party is exempted from such publication. For the purposes of the Agreement and the Amendment, trade secrets include, but are not limited to, Attachment A to the Agreement - Budget and payment schedule, minimum enrollment goal, expected number of Study subjects enrolled and the expected duration of the Study. Furthermore, personal data of individuals are also exempted from such publication, unless they have been previously published in another public register. The Institution is obliged to publish this Amendment in accordance with the article herein above. Should the Institution fail to publish this Amendment within 5 working days from its full execution, it may be published by the Sponsor or IQVIA.

The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately 1,115,997.50 Kč.

Článek III.

Smluvní strany tímto souhlasí, že návštěvy a úkony uvedené v článku I. a II. tohoto Dodatku č. 2, uskutečněné v období od 16. února 2018, kdy byl implementován Dodatek k Protokolu verze 7, do data účinnosti tohoto Dodatku č. 2, se považují za plnění Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 2.

Článek IV.

Zdravotnické zařízení, Zadavatel a IQVIA tímto berou na vědomí, že tento Dodatek bude zveřejněn v souladu se zák. č. 340/2015, o registru smluv. Za zveřejnění dle předchozí věty odpovídá Zdravotnické zařízení. Takovému zveřejnění nepodléhají ty údaje, které tvoří obchodní tajemství některé ze smluvních stran. Pro účely tohoto Dodatku se obchodním tajemstvím rozumí zejména Příloha A Smlouvy - Rozpočet a platební přehled, minimální cílový počet zařazení, očekávaný zařazený počet subjektů a očekávaná délka trvání Studie. Dále nebudou takovému zveřejnění podléhat osobní údaje fyzických osob, ledaže jsou již zveřejněny v jiném veřejně přístupném registru. Za zveřejnění tohoto Dodatku dle předchozího odstavce odpovídá Zdravotnické zařízení. Není-li Dodatek zveřejněn Zdravotnickým zařízením ve lhůtě 5 pracovních dní od podpisu Dodatku všemi smluvními stranami, jsou k jeho zveřejnění oprávněni IQVIA či Zadavatel.

Předpokládaná hodnota finančního plnění dle Smlouvy ve znění tohoto Dodatku činí přibližně 1,115,997.50 Kč.

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

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS
Czech Republic, s.r.o.:**

By: _____

Name: _____

Title: _____

Date: _____

NA DŮKAZ TOHO byl tento Dodatek uzavřen smluvními stranami prostřednictvím jejich řádně oprávněných zástupců k datu uvedenému (datům uvedeným) níže.

**NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ
PODPIS IQVIA RDS Czech Republic, s.r.o.:**

Podepsal(a): _____

Jméno: _____

Funkce: _____

Datum: _____

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY SPONSOR
(IQVIA executing on Sponsor's behalf)**

By: _____

Name: _____

Title: _____

Date: _____

**NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ
PODPIS ZADAVATEL (jménem Zadavatele
podepisuje společnost IQVIA)**

Podepsal(a): _____

Jméno: _____

Funkce: _____

Datum: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY [REDACTED]

By: _____

Date: _____

**NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ
PODPIS [REDACTED]**

Podepsal(a): _____

Datum: _____

**ACKNOWLEDGED AND AGREED BY
Fakultní nemocnice Ostrava**

By: _____

Name: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D.

Title: Vice-director for Science and research

Date: _____

**NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ
PODPIS Fakultní nemocnice Ostrava**

Podepsal(a): _____

Jméno: doc. MUDr. Petr Vávra, Ph.D.

Funkce: náměstek ředitele pro vědu a výzkum

Datum: _____