

Amendment No. 2 to the Clinical Trial Agreement

Shire HGT- MLD-071

This Agreement Amendment #2 (hereinafter referred to as "Amendment"), being signed by all parties and entering into effective as of the date of its publication in the Contract Registry (as stated below, Paragraph 5), is concluded

AMONG

Shire Human Genetic Therapies, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceuticals Company Limited, on behalf of itself, and its affiliates, having a place of business at 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA (hereinafter referred to as "Sponsor"),

ON THE ONE HAND,

AND

Fakultní nemocnice Brno, with a place of business at Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic, represented by: MUDr. Roman Kraus, director
Busines Registration No:65269705
Tax ID:CZ65269705
(hereinafter referred to as "Institution"),

ON THE OTHER HAND,

AND

XXXXXXXXXXXX
born on XXXXXX
with a permanent address at XXXXXX
(hereinafter referred to as "Investigator"),

ON THE OTHER HAND,

WHEREAS

- A. For purposes of this Amendment, each of the Sponsor, Institution and Investigator may be individually referred to as a "Party" and collectively as the "Parties".
- B. The Parties entered into a Clinical Trial Agreement dated 10th August 2015, as amended by the first agreement amendment dated 9 December 2016, to provide for the conduct of a clinical trial with the Protocol

Dodatek č. 2 ke Smlouvě o klinickém hodnocení

Shire HGT- MLD-071

Tento Dodatek č.2 ke smlouvě (dále jen „Dodatek“), podepsaný všemi stranami a nabývající účinnosti k datu jeho zveřejnění v registru smluv (jak je uvedeno níže, odstavec 5), se uzavírá

MEZI

Shire Human Genetic Therapies, Inc., dceřinou společností plně vlastněnou společností Takeda Pharmaceuticals Company Limited, jejím vlastním jménem a jménem jejích sesterských společností, se sídlem na adrese 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA (dále jen „Zadavatel“),

NA JEDNÉ STRANĚ

A

Fakultní nemocnicí Brno
se sídlem na adrese Jihlavská 20
625 00 Brno, Česká republika,
zastoupenou: MUDr. Romanem Krausem,
ředitelem
IČO: 65269705
DIČ: CZ65269705
(dále jen „Zdravotnické zařízení“),

NA DALŠÍ STRANĚ

A

XXXXXXXXXXXX
narozenou XXXXXX
s adresou trvalého bydliště XXXXXX
(dále jen „Zkoušející“),

NA DALŠÍ STRANĚ

VZHLEDEM K TOMU, ŽE

- A. Pro účely tohoto Dodatku lze Zadavatele, Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího jednotlivě nazývat jako „Strana“ a společně pak jako „Strany“.
- B. Strany uzavřely Smlouvu o klinickém hodnocení s datem 10. srpna 2015, která byla pozměněna prvním dodatkem ze dne 9. prosince 2016 za účelem provádění klinického hodnocení s číslem Protokolu

number HGT-MLD-071 (hereinafter referred to as "Agreement").

- C. The Parties hereto wish to amend the terms of the Agreement, particularly to modify the Budget in order to reflect changes due to Protocol Amendment version 8 ("PA8") and version 9 ("PA9").
- D. The Section 14.7.1 of the Agreement allows for the same to be amended, altered or supplemented so long as such amendment, alteration or supplementation is made by means of a written document signed by the duly authorized representatives of the Parties;

NOW, THEREFORE, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND MUTUAL PROMISES AND UNDERTAKINGS HEREIN CONTAINED, THE PARTIES HERETO AGREE AS FOLLOWS:

- 1. Study Budget is hereby deleted in its entirety and replaced by Exhibit A-1 reflecting PA8 related changes, or Exhibit A-2 reflecting cumulative PA8 and PA9 related changes, respectively. Both Exhibits are attached hereto.
- 2. In connection with the PA8 and as indicated in the updated budget (Exhibit A-1), the following changes have been implemented hereby, and are considered retroactively effective as of the date of Ethics Committee approval 16th January 2019:
 - a. XXXXXX
 - b. XXXXXX
 - c. XXXXXX
 - d. XXXXXX
 - e. XXXXXX
- 3. In connection with the PA9 and as indicated in the updated budget (Exhibit A-2), the following changes have been implemented

HGT-MLD-071 (dále jen „Smlouva“).

- C. Strany této smlouvy si přejí pozměnit podmínky této Smlouvy, zejména upravit Rozpočet tak, aby odrazil změny z důvodu Dodatku k Protokolu verze 8, („PA8“) a verze 9 („PA9“).
- D. Bod 14.7.1 Smlouvy umožňuje, aby Smlouva byla opatřena dodatkem, pozměněna či doplněna, pokud je takovýto dodatek, změna či doplnění provedeno formou písemného dokumentu podepsaného řádně zmocněnými zástupci Stran;

NA ZÁKLADĚ TOHOTO S OHLEDEM NA PŘEDPOKLADY, VZÁJEMNÉ PŘÍSLIBY A ZÁVAZKY ZDE OBSAŽENÉ SOUHLASÍ STRANY TOHOTO DODATKU S NÁSLEDUJÍCÍM:

- 1. Rozpočet studie se tímto v celém rozsahu ruší a je nahrazen Přílohou A-1, která odráží změny v souvislosti s PA8, nebo přílohou A-2, která odráží kumulativní změny v souvislosti s PA8 a PA9, v tomto pořadí. Obě přílohy jsou k tomuto dokumentu přiloženy.
- 2. V souvislosti s PA8, a jak je uvedeno v aktualizovaném rozpočtu (Příloha A-1), byly tímto provedeny následující změny, které jsou považovány za účinné zpětně k datu účinnosti schválení etickou komisí dne 16. ledna 2019:
 - a. XXXXXX
 - b. XXXXXX
 - c. XXXXXX
 - d. XXXXXX
 - e. XXXXXX
- 3. V souvislosti s PA9, a jak je uvedeno v aktualizovaném rozpočtu (Příloha A-2), byly tímto provedeny následující změny,

hereby, and are considered retroactively effective as of the date of Ethics Committee approval 12th June 2019:

- a. XXXXXX
- b. XXXXXX

- c. XXXXXX

- d. XXXXXX

e. XXXXXX

4. If, in order to comply with the requirements of the Study Protocol or for the purpose of conducting a clinical trial, it is necessary to purchase equipment, device or service required at the site (such as, but not limited to calibrated thermometers, or re-calibration local services), upon Sponsor's approval and in compliance with terms and conditions stipulated by Sponsor, the relevant equipment, device or service may be purchased directly by the Investigator or Institution, whereas the costs incurred shall be reimbursed based on accounting documents issued.

5. As the Institution is a mandatory entity within the meaning of Act No. 340/2015 Coll., On the Register of Contracts, the Parties agree that this Amendment and all other pertaining documents shall be published in the Contract Register. Redacted versions of the documents developed for the Institution are subjects to approval and publishing by the Institution within ten days as of the day of receipt of their duly prepared redacted executed versions. Redacted versions of the documents shall be provided in an electronic form with blinded personal data of all individuals and blinded business secrets.

6. Save as otherwise provided in this Amendment, all the terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.

IN WITNESS WHEREOF,

kteře jsou považovány za účinné zpětně k datu účinnosti schválení etickou komisí dne 12. června 2019:

- a. XXXXXX
- b. XXXXXX

- c. XXXXXX

- d. XXXXXX

e. XXXXXX

4. Pokud bude pro účely splnění požadavků Protokolu studie nebo pro účely provádění klinického hodnocení třeba zakoupit nějaké vybavení, zařízení nebo služby požadované na pracovišti (mimo jiné např. kalibrované teploměry nebo lokální rekalibrační služby), může na základě souhlasu zadavatele a v souladu s podmínkami stanovenými zadavatelem příslušné vybavení, zařízení nebo služby zakoupit přímo Zkoušející nebo Zdravotnické zařízení, přičemž vzniklé náklady budou uhrazeny na základě vystavených účetních dokladů.

5. Jelikož je Zdravotnické zařízení povinným subjektem ve smyslu zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, souhlasí Strany s tím, že tento Dodatek a všechny další s ním související dokumenty budou zveřejněny v registru smluv. Revidované verze dokumentů vytvořených pro Zdravotnické zařízení podléhají schválení a zveřejnění Zdravotnickým zařízením do deseti dnů ode dne přijetí jejich řádně připravených revidovaných podepsaných verzí. Revidované verze dokumentů budou poskytnuty v elektronické podobě se zaslepenými osobními údaji všech osob a zaslepenými obchodními tajemstvími.

6. Nestanoví-li se v tomto Dodatku jinak, zůstávají všechny podmínky Smlouvy plně platné a účinné.

NA DŮKAZ ČEHOŽ

the Parties have, by their duly empowered representatives, initialed and signed this Amendment in three original counterparts on the last of the dates mentioned hereafter. Each party shall keep one counterpart thereof.

Strany nechaly tento Dodatek parafovat a podepsat prostřednictvím svých řádně zmocněných zástupců ve třech originálních stejnopisech k poslednímu z dále uvedených dat. Každá smluvní strana si ponechá jeden stejnopis tohoto dokumentu.

SHIRE human genetic Therapies, Inc.

Institution / Zdravotnické zařízení

(Signature / Podpis)

(Signature / Podpis)

Name / Jméno: XXXXXX

Name / Jméno:

MUDr. Roman Kraus, MBA

Title / Funkce: XXXXXX

Title / Funkce:

Director / Ředitel

Date / Datum:

Date / Datum:

Investigator / Zkoušející

(Signature / Podpis)

Name / Jméno: XXXXXX

Date / Datum:

Exhibit A-1

Příloha A-1

The total value of this agreement per patient is CZK 6 500 000 / Celková hodnota této smlouvy je 6 500 000 Kč za pacienta.

Exhibit A-2

Příloha A-2

The total value of this agreement per patient is CZK 11 600 000 / Celková hodnota této smlouvy je 11 600 000 Kč za pacienta.