



AMENDMENT No. 4 to the Clinical Trial Agreement

Protocol Number: HGT-MLD-071

THIS AMENDMENT NO. 4 (the "Amendment No. 4) effective as of its publication in the Contract Registry (the "Effective Date"),

by and among

Shire Human Genetic Therapies, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited having a place of business at 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA, USA ("Sponsor")

and

Fakultní nemocnice Brno, having a place of business at Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic ("Institution")

and

XXXXXXXXXXXX

born on XXXXXX, with a permanent address at XXXXXX (the "Investigator" and together with the Institution, the "Site")

amends the terms of the Sponsored Clinical Trial Agreement dated as of the 10th August 2015 and any subsequent amendment made by the parties to that Clinical Trial Agreement between the parties (the "Agreement"). For purposes of this Amendment No. 4, each of the Sponsor, Institution, and the Investigator may be referred to as a "Party" and together as the "Parties". Capitalized terms not defined herein shall have the same meaning as set forth in the Agreement.

WHEREAS,

the Parties desire to amend the Agreement to modify the Study Budget in order to reflect changes due to Protocol Amendment version 10 ("PA10") and to take account that the Investigator will now be paid directly for some Study-related activities performed by the Investigator ;

DODATEK č. 4 ke smlouvě o klinickém hodnocení

Číslo protokolu: HGT-MLD-071

TENTO DODATEK č. 4 (dále jen „dodatek č. 4), účinný od jeho zveřejnění v registru smluv (dále jen „datum účinnosti“),

a to mezi

společností Shire Human Genetic Therapies, Inc., dceřinou společností plně vlastněnou společností Takeda Pharmaceutical Company Limited se sídlem na adrese 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA (dále jen „zadavatel“),

a

Fakultní nemocnicí Brno, se sídlem na adrese Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika (dále jen „zdravotnické zařízení“)

a

XXXXXXXXXXXX

narozenou XXXXXX, s trvalým bydlištěm na adrese XXXXXX (dále jen „zkoušející“ a společně se zdravotnickým zařízením „výzkumné pracoviště“),

pozměňuje podmínky smlouvy o klinickém hodnocení pod záštitou zadavatele ze dne 10. srpna 2015 a veškeré následné dodatky uzavřené smluvními stranami této smlouvy o klinickém hodnocení (dále jen „smlouva“). Pro účely tohoto dodatku č. 4 mohou být zadavatel, zdravotnické zařízení a zkoušející jednotlivě označováni jako „smluvní strana“ a společně jako „smluvní strany“. Smluvní podmínky zde neuvedené mají stejný význam, jaký byl uveden ve smlouvě.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE

smluvní strany si přejí pozměnit smlouvu s cílem upravit rozpočet klinického hodnocení tak, aby odrazil změny v důsledku dodatku k protokolu verze 10 a bral v úvahu skutečnost, že zkoušející nyní bude za určité činnosti související se studii prováděné zkoušejícím placen přímo;

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual covenants and agreements herein, the Parties, intending to be legally bound, have entered into this Amendment No. 4 and do specifically agree as follows:

1. Exhibit A-1 and Exhibit A-2 (Study budget) of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the new Exhibit A revised as detailed below and attached hereto and incorporated by reference herein.

1.1 In connection with the Protocol Amendment 10, the following changes have been implemented hereby, as indicated in the updated budget (Exhibit A), and are considered retroactively effective as of the date of Ethics Committee approval 04th November 2020:

- a. XXXXXX
- b. XXXXXX
- c. XXXXXX
- d. XXXXXX
- e. XXXXXX

1.2 The Institution acknowledges that sponsor shall enter into separate agreement(s) with the Investigator and other Study team members if applicable, for activities related to the clinical trial for which such individual(s) are responsible and which are outside of the scope of Institution's responsibilities under this Agreement. Such a separate agreement(s) will include, but not be limited to, compensation for the Investigator (and other Study Team members as applicable) for conducting such activities, if applicable. Sponsor/CRO acknowledges that the Investigator and study team members as applicable are responsible for ensuring that remuneration under these separate agreement(s) and any subsequent amendments are in compliance with the internal rules of the Institution, The Sponsor/CRO declares, that it will not execute any other agreements related to this Study that do not comply with this clause with any employee of the Institution. The Institution agrees that it is

NYNÍ TÍMTO smluvní strany s přihlédnutím k vzájemným závazkům a dohodám, které jsou uvedeny v tomto dokumentu, s právní závazností uzavírají tento dodatek č. 4, v němž se výslovně dohodly na následujícím:

1. Příloha A-1 a příloha A-2 (rozpočet studie) smlouvy budou odstraněny v celém rozsahu a nahrazeny novou přílohou A, která je pozměněna tak, jak je uvedeno níže, a přiložena k tomuto dokumentu a začleněna do něj odkazem.

1.1 V souvislosti s dodatkem k protokolu 10 byly tímto provedeny následující změny, jak je uvedeno v aktualizovaném rozpočtu (příloha A), které se považují za zpětně účinné ke dni schválení etickou komisí 4. listopadu 2020:

- a. XXXXXX
- b. XXXXXX
- c. XXXXXX
- d. XXXXXX
- e. XXXXXX

1.2 Zdravotnické zařízení bere na vědomí, že zadavatel uzavře s hlavním zkoušejícím a dalšími členy studijního týmu (pokud je to relevantní) samostatnou smlouvu (smlouvy) o činnosti ve věci tohoto klinického hodnocení, za které jsou tito členové odpovědní a které jsou nad rámec činností, za které odpovídá zdravotnické zařízení podle této smlouvy. Samostatná smlouva (smlouvy) mj. stanoví odměnu hlavního zkoušejícího (a případně dalších členů studijního týmu) za provedení těchto činností, pokud je to relevantní.

Zadavatel/CRO bere na vědomí, že zkoušející a případně členové studijního týmu jsou odpovědní za zajištění toho, aby odměna podle těchto samostatných smluv a jakýchkoli následných dodatků byla v souladu s vnitřními pravidly zdravotnického zařízení. Zadavatel/CRO prohlašuje, že nebude uzavírat žádné další dohody související s touto studií, které nejsou v souladu s tímto ustanovením, se žádným

not entitled to make any further claim to Sponsor/CRO under this Agreement for payments for the services of the Investigator or other Study Team members that are covered by such separate agreement(s).

zaměstnancem zdravotnického zařízení. Zdravotnické zařízení souhlasí, že podle této smlouvy není oprávněno po zadavateli/CRO požadovat další platby za služby zkoušejícího ani jiných členů studijního týmu, na které se taková samostatná smlouva (smlouvy) vztahuje.

3. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment No. 4, the terms of this Amendment No. 4 shall govern and control.

3. Všechny ostatní podmínky smlouvy zůstávají plně platné a účinné. V případě jakéhokoli rozporu mezi podmínkami smlouvy a tohoto dodatku č. 4 budou rozhodující a určující podmínky tohoto dodatku č. 4.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto, intending to be legally bound, have executed this Amendment No. 4 by their duly authorized representatives as of the Effective Date.

NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany této smlouvy v úmyslu být právně vázány uzavřely tento dodatek č. 4 k datu účinnosti prostřednictvím svých řádně oprávněných zástupců.

Shire Human Genetic Therapies, Inc.

By/Podpis: _____

Date/Datum: _____

Name/Jméno: _____

Title/Funkce: _____

Fakultní nemocnice Brno

By/Podpis: _____

Date/Datum: _____

Name/Jméno: XXXXXX

Title/Funkce: XXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

By/Podpis: _____

Date/Datum: _____

Name/Jméno: XXXXXX

Title/Funkce: Principal Investigator / hlavní zkoušející

**Economic Analysis of the Clinical Trial /
Ekonomický rozbor klinického hodnocení**

Sponsor / Zadavatel	Shire Human Genetic Therapies, Inc.
Applicant / Zdatel	ICON Clinical Research, s.r.o.
Protocol / Protokol	HGT-MLD-071, Amendment 10 / Dodatek 10
Site Number / Číslo pracoviště	013

XXXXXX