

**AMENDMENT NO. 1
TO CLINICAL STUDY SITE AGREEMENT****PROTOCOL NUMBER MLN0002SC-3027****DODATEK Č. 1
KE SMLouvĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ****ČÍSLO PROTOKOLU MLN0002SC-3027**

This Amendment No. 1 to Clinical Study Site Agreement ("Amendment"), effective as of the date of the last signature below, is entered into by and between:

Nemocnice Tábor, a.s., located at kpt. Jaroše 2000, 390 03 Tábor, Czech Republic, Company ID no.: 26095203, Tax ID no.: CZ26095203, represented by Ing. Ivo Houška, MBA, Chairman of the Board of Directors, and MUDr. Jana Chocholová, Vice-Chairman of the Board of Directors ("Institution"),

Quintiles Czech Republic, s.r.o. located at Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, zip code 158 00, Identification number: 247 68 651, registered in the Commercial Register of Městský soud v Praze, section C, insert 172751, represented by Alasdair MacDonald ("CRO")

for the purpose of amending the Clinical Study Site Agreement among Institution and CRO dated 20 July 2016 (the "Agreement") relating to the conduct of the clinical research (the "Study") described in the protocol entitled **„A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, With a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy”**, Protocol No. **MLN0002SC-3027** (the "Protocol") on behalf of Takeda Development Centre Europe, Ltd. ("Sponsor").

Any capitalized terms herein shall have the same meaning as in the Agreement, unless otherwise defined herein.

Tento Dodatek č. 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení („Dodatek“), platný ode dne, kdy k ní svůj podpis připojila poslední smluvní strana, se uzavírá mezi následujícími stranami:

Nemocnice Tábor, a.s., se sídlem na adrese kpt. Jaroše 2000, 390 03 Tábor, Česká republika, IČ: 26095203, DIČ: CZ26095203, zastoupená Ing. Ivo Houškou, MBA, předsedou představenstva a MUDr. Janou Chocholovou, místopředsedkyní představenstva (dále jen „Zdravotnické zařízení“),

Quintiles Czech Republic, s.r.o. se sídlem na adrese Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a, PSČ: 158 00, IČ: 247 68 651, zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 172751, zastoupena Alasdaiem MacDonalodem („CRO“),

za účelem změny a doplnění Smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené mezi Zdravotnickým zařízením a CRO dnem 20. července 2016 (dále jen „Smlouva“), která se týká provedení klinické studie (dále jen „Studie“) popsané v protokolu označeném jako **„Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrované klinické hodnocení fáze 3 s referenčním ramenem, v němž je vedolizumab podáván intravenózně, hodnotící účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného vedolizumabu jako udržovací léčby u pacientů s mírnou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří po otevřené léčbě intravenózně podávaným vedolizumabem dosáhli klinické odpovědi“**, č. protokolu: **MLN0002SC-3027** (dále jen „Protokol“) v zastoupení společnosti Takeda Development Centre Europe, Ltd. (dále jen „Zadavatel“).

Jakékoliv výrazy psané s velkým počátečním písmenem použité v tomto Dodatku, které zde nejsou definovány jinak, mají stejný význam jako ve Smlouvě.

WHEREAS, Amendment 4 to the Protocol revised the Study's schedule of events and the payment schedule and budget in Agreement must be subsequently updated to reflect such changes; and **VZHLEDEM K TOMU**, že se Dodatkem k protokolu č. 4 ve Smlouvě mění harmonogram studijních událostí, časový rozvrh plateb a rozpočet, musí být následně aktualizován, aby odrážel tyto změny; a

The parties listed above agree as follows:

Smluvní strany tímto sjednávají následující:

1. The Agreement is hereby revised as follows:

1. Smlouva se tímto mění takto:

(A) In connection with Amendment 4 to the Protocol, the Exhibit A-1 to the Clinical Study Site Agreement is hereby deleted and replaced in its entirety with the attached Revised Exhibit A-1 to the Clinical Study Site Agreement (Budget), which includes:

(A) V souvislosti s Dodatkem k protokolu č. 4, Příloha A-1 Smlouvy o klinickém hodnocení se tímto ruší a nahrazuje v celém svém rozsahu Revidovanou Přílohou A-1 Smlouvy o klinickém hodnocení (Rozpočet), která zahrnuje:

██████████

██████████

2. In all other respects the terms and conditions of the Agreement not expressly amended by this Amendment shall remain in full force and effect.

2. Všechna ostatní ustanovení a podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají plně platná a účinná.

3. Publication in accordance with Act no. 340/2015 Coll. on Contract Register. Institution, Sponsor and CRO hereby acknowledge that details of this Amendment along with Agreement are required to be published pursuant to Act no. 340/2015 Coll., on the official register: <https://smlouvy.gov.cz/> ("Agreements Register").

3. Zveřejnění dle Zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Zdravotnické zařízení, Zadavatel a CRO tímto berou na vědomí, že dle Zákona č. 340/2015 Sb., tento Dodatek spolu se Smlouvou musí být zveřejněny v oficiálním registru: <https://smlouvy.gov.cz/> ("Registr smluv").

The Parties agree that no business secrets or personal information shall be disclosed or made public as part of such publication. For the purposes of this Agreement as amended, such business secrets include but are not limited to: payment information attached as Exhibit A, the minimum enrollment goal, expected number of Study Subjects enrolled and the expected duration of the Study. As a result, the Parties have agreed a version of this Amendment and the Agreement for publication, in which all business secrets and personal information have been redacted ("Agreed Forms"). The Parties agree that the Institution shall effect the publication of the Agreed Forms on the Agreements Register within 5 working days of the Date of Final

Strany souhlasí, že nebude uveřejněno jakékoli obchodní tajemství či jakékoli osobní údaje v rámci tohoto zveřejnění. Pro účely této Smlouvy ve znění Dodatku, se takovým obchodním tajemstvím rozumí zejména: platební údaje připojené jako Příloha A, minimální cíl nábory, očekávaný počet subjektů Studie k zařazení a předpokládaná doba trvání Studie. V této souvislosti se Strany dohodly, že bude připravena upravena verze tohoto Dodatku a Smlouvy pro účely zveřejnění, ze kterých budou odstraněny veškeré údaje představující obchodní tajemství a osobní údaje ("Odsouhlasená znění"). Strany souhlasí, že Zdravotnické zařízení zajistí zveřejnění Odsouhlaseného znění Smlouvy v Registru smluv ve lhůtě 5 pracovních dnů od data

Signature of this Amendment. At the time of publication the Institution will inform CRO / Sponsor of publishing the Amendment along with the Agreement in the Agreements Register by designating the following email address: Registrsmluv@quintiles.com as the email address to which a notification of publication in the Agreements register shall be sent. Should the Institution fail to publish the Agreed Forms within 5 working days from the Date of Final Signature, the Sponsor or the CRO may publish the Agreed Forms. If the signature date of this Amendment is on or after 1 July 2017, the Parties agree that this Amendment shall not come into effect until the Agreed Forms has been published in accordance with this clause ("Effective Date").

In the event that there is a challenge to the validity of the Agreed Forms, once they have been published, the Parties shall notify each other as soon as reasonably practicable upon becoming aware of such challenge and shall work together to agree a revised version of the Agreed Forms for publication.

In no event shall the Institution publish this Amendment along with the Agreement in any form other than the Agreed Forms, unless agreed in advance in writing with CRO and Sponsor.

4. CRO is committed to Institution to supply the Agreed Forms of Amendment and Agreement intended for publication on Agreement Register no later than the date of signing the full version of Amendment.
5. The estimated value of financial payment under the Agreement as amended shall be approximately CZK 254,200.00.
6. The Parties agree that this Amendment shall enter into force on the date the Amendment 4 to the Protocol is approved by the applicable Ethics Committee, i.e. 4 January 2017.

posledního podpisu tohoto Dodatku. Ke dni zveřejnění, Zdravotnické zařízení bude informovat CRO / Zadavatele o zveřejnění tohoto Dodatku spolu se Smlouvou v Registru smluv tak, že ve formuláři používaném ke zveřejnění smlouvy zadá adresu Registrsmluv@quintiles.com jako e-mailovou adresu, na kterou má být zaslána notifikace o uveřejnění v Registru smluv. Nebudou-li Odsouhlasená znění Zdravotnickým zařízením zveřejněna ve lhůtě 5 pracovních dnů od data posledního podpisu, jsou ke zveřejnění Odsouhlasených znění oprávněni CRO či Zadavatel. Pripadá-li datum podpisu této Dodatku na 1. července 2017 či na pozdější den, Strany tímto souhlasí, že tento Dodatek nenabude účinnosti do okamžiku, dokud Odsouhlasená znění nebudou zveřejněna v souladu s tímto ustanovením („Den účinnosti“).

Dojde-li ke sporu či výhradě ohledně platnosti Odsouhlasených znění poté, co došlo k jejímu zveřejnění, Strany písemně vyrozumí ostatní Strany v přiměřené lhůtě od té doby, kdy se dozví o jakémkoli takovém sporu či výhradě a budou společně spolupracovat za účelem dosažení souhlasu stran revidované verze Odsouhlasených znění pro účely zveřejnění.

Za žádných okolností nezveřejní Zdravotnické zařízení tento Dodatek spolu se Smlouvou v podobě jiné, nežli jsou Odsouhlasená znění, nebude-li to písemně odsouhlaseno CRO a Zadavatelem.

4. CRO se zavazuje, že dodá Zdravotnickému zařízení Odsouhlasená znění Dodatku a Smlouvy určené ke zveřejnění v registru smluv, a to nejpozději ke dni podpisu plné verze Dodatku.
5. Předpokládané finanční plnění poskytnuté na základě Smlouvy ve znění tohoto Dodatku bude činit přibližně 254,200.00 Kč.
6. Strany se dohodly, že tento Dodatek nabývá účinnosti v den schválení Dodatku k protokolu č. 4 Etickou komisí, tj. 4. ledna 2017.

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 DŮKAZ TOHO, smluvní strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím svých řádně oprávněných vedoucích pracovníků v níže uvedený den (dny).

Quintiles Czech Republic, s.r.o.

By: _____

Name: _____

Title: _____

Date: _____

Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Podpis: _____

Jméno: _____

Funkce: _____

Datum: _____

Nemocnice Tábor, a.s.

By: _____

Name: _____

Title: _____

Date: _____

Nemocnice Tábor, a.s.

Podpis: _____

Jméno: _____

Funkce: _____

Datum: _____

READ AND UNDERSTOOD BY THE INVESTIGATOR:

The undersigned Investigator is not a party to this Agreement but as Investigator within the meaning of this Agreement understands and agrees with the Agreement and all of his obligations arising out of this Agreement:

By: _____

Name: _____

Date: _____

ZKOUŠEJÍCÍ DOKUMENT PŘEČETL A JE S NÍM SROZUMĚN:

Níže podepsaný Zkoušející není stranou této smlouvy, ale jako Hlavní zkoušející ve smyslu této smlouvy, smlouvu přečetl, rozumí jí a souhlasí s jejím zněním a se vším, co se vztahuje na něj:

Podpis: _____

Jméno: _____

Datum: _____

Name/Address of Institution Site ("Site"):

Nemocnice Tábor, a.s.
Kpt. Jaroše 2000
390 03 Tábor
Czech Republic

Název/Adresa Místa provádění klinického hodnocení:

Nemocnice Tábor, a.s.
Kpt. Jaroše 2000
390 03 Tábor
Česká republika

Signed by Quintiles Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney, for and on behalf of Takeda Development Centre Europe Ltd **Podepsáno společností Quintiles Czech Republic s.r.o., na základě plné moci v zastoupení Takeda Development Centre Europe Ltd**

By: _____ Podpis: _____
Quintiles Czech Republic, s.r.o., on behalf of the Sponsor Quintiles Czech Republic, s.r.o., v zastoupení Zadavatele

Name: _____ Jméno: _____

Title: _____ Funkce: _____

Date: _____ Datum: _____

Revised Exhibit A-1 to the Clinical Study Site Agreement

Revidovaná příloha A-1 Smlouvy o klinickém hodnocení

The Budget is as follows:

Rozpočet je následující:



