

**Amendment # 4 to
Contract on Clinical Trial**

This Amendment to Contract on Clinical Trial
("Amendment") is between:

Takeda Development Centre Europe, Ltd., having a
place of business at 61 Aldwych, London, WC2B 4AE,
United Kingdom (the "**Sponsor**")

represented under power of attorney:

Quintiles Czech Republic, s.r.o., Praha 5, Jinonice,
Radlická 714/113a, zip code 158 00, Česká republika,
Identification number: 247 68 651, Tax Identification
number: CZ247 68 651; and

Contractual research organization

Quintiles Czech Republic, s.r.o., Radlická 714/113a, 158
00 Praha 5, Czech Republic, Identification number: 247
68 651, Tax Identification number: CZ247 68 651
("**Contractual research organization**"); and

Karlovarská Krajská nemocnice a.s., Bezručova
1190/19, 360 01 Karlovy Vary, Czech Republic,
Identification number: 263 65 804, Tax Identification
number: CZ26365804, represented by MUDr. Josef März,
Chairman of the Board, and MUDr. Jiří Hofmann, Vice
Chairman of the Board (the "**Institution**"); and

_____ the "**Investigator**")

and is effective as of the date last signed below.

WITNESSETH:

WHEREAS, Sponsor, Contractual research
organization, Institution and Investigator are parties to an
agreement entitled Contract on Clinical Trial effective as of
14. 4. 2009 (the "Agreement"), as amended by Amendment
No. 1 dated 16. 9. 2011, Amendment No. 2 dated 24. 4.
2012 and Amendment No. 3 dated 13. 6. 2012, for the
purpose of conducting the clinical study described in the
protocol entitled "*A Phase 3, Open-Label Study to
Determine the Long Term Safety and Efficacy of
Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Ulcerative
Colitis and Crohn's Disease*", protocol number C13008,
and the Parties desire to amend such Agreement;

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:

**Dodatek č. 4 ke Smlouvě o klinickém
hodnocení humánního léčiva**

Tento Dodatek ke Smlouvě o klinickém hodnocení
humánního léčiva se uzavírá mezi:

Takeda Development Centre Europe, Ltd., se sídlem
na adrese 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Spojené
království („**Zadavatel**")

zastoupený na základě plné moci:

Quintiles Czech Republic, s.r.o., Praha 5, Jinonice,
Radlická 714/113a, zip code 158 00, Česká republika,
IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651; a

Smluvní výzkumná organizace

Quintiles Czech Republic, s.r.o., Radlická 714/113a,
158 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ:
CZ247 68 651 (dále jen „**Smluvní výzkumná
organizace**"); a

Karlovarská Krajská nemocnice a.s., Bezručova
1190/19, 360 01 Karlovy Vary, Česká republika, IČ:
263 65 804, DIČ: CZ26365804, jednající MUDr.
Josefem Märzem, předsedou představenstva, a MUDr.
Jiřím Hofmannem, místopředsedou představenstva
(dále jen „**Zdravotnické zařízení**"), a

_____ „**Hlavní zkoušející**")

a je účinný ode dne posledního podpisu níže.

TÍMTO SE POTVRZUJE:

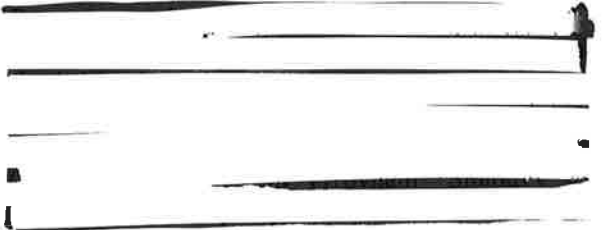
VZHLEDEM K TOMU, že Zadavatel, Smluvní
výzkumná organizace, Zdravotnické zařízení a Hlavní
zkoušející jsou smluvními stranami Smlouvy o
klinickém hodnocení humánního léčiva, která nabyla
účinnosti dne 14. 4. 2009 (dále jen "Smlouva"), ve
znění Dodatku č. 1 ze dne 16. 9. 2011, Dodatkem č. 2
ze dne 24. 4. 2012 a Dodatkem č. 3 ze dne 13. 6. 2012s
názvem "*Otevřené klinické hodnocení fáze III
posuzující dlouhodobou bezpečnost a účinnost
přípravku Vedolizumab (MLN0002) u pacientů s
ulcerativní kolitidou a Crohnovou nemocí*", číslo
protokolu C13008, a smluvní strany si přejí změnit
tuto Smlouvu;

NYNÍ, Z TOHOTO DŮVODU, s ohledem na
vzájemné přísliby a ujednání stanovená v tomto
Dodatku a na jinou dobrou a hodnotnou úplatu, jejíž
přijetí a dostatečnost se tímto potvrzuje, se Strany tímto
dohodly na následujících změnách ve Smlouvě:

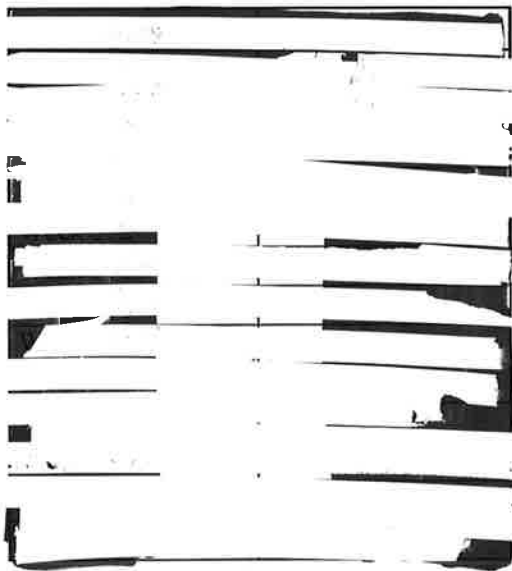
1. Effective as of the August 7, 2014, the Sponsor of the clinical study was changed from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly-owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, to Takeda Development Centre Europe Ltd., which is an affiliate of Millennium Pharmaceuticals, Inc.

1. S účinností od 7. srpna 2014 se Zadavatel klinické studie mění z Millennium Pharmaceuticals, Inc., plně vlastněné dceřiné společnosti společnosti Takeda Pharmaceutical Company Limited, na Takeda Development Centre Europe Ltd., která je sesterskou společností společnosti Millennium Pharmaceuticals, Inc.

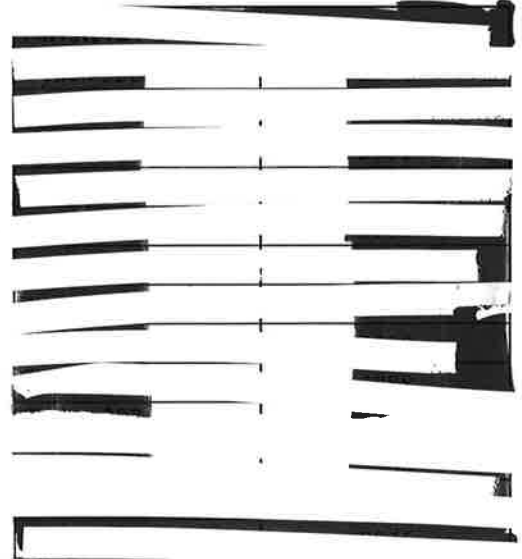
2. 

2. 

2) Payment schedule:



2) Platební schéma:



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

Všechna ustanovení a podmínky Smlouvy, které nejsou výslovně změněny tímto Dodatkem, zůstávají plně 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 DŮKAZ TOHO Strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím svých řádně oprávněných vedoucích pracovníků v níže uvedený den.

Takeda Development Centre Europe, Ltd., signed by Quintiles Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney/ podepsáno Quintiles Czech Republic, s.r.o., na základě plné moci:

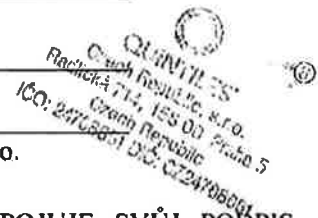
By/ Jméno: _____
Title/ Funkce: _____
Signature/ Podpis: _____
Date/ Datum: 15-06-2016

Na základě plné moci/ Under a Power of Attorney/ Quintiles Czech Republic, s.r.o.

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY CONTRACTUAL RESEARCH ORGANIZATION/ NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE SMLUVNÍ VÝZKUMNÉ ORGANIZACE Quintiles Czech Republic, s.r.o.:

By/ Jméno: _____
Title/ Funkce: _____
Signature/ Podpis: _____
Date/ Datum: 15-06-2016

Na základě plné moci/ Under a Power of Attorney/ Quintiles Czech Republic, s.r.o.



ACKNOWLEDGED AND AGREED BY/ NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Karlovarské krajské nemocnice a.s.:

By/ Jméno: MUDr. Josef März
Title/ Funkce: Chairman of the Board/ předseda představenstva

Signature/ Podpis: _____

Date/ Datum: 20-06-2016

Karlovarská krajská nemocnice a.s.
nemocnice v Karlových Varech, IČ: 263 65 804
Bezručova 1190/15, 360 01 Karlovy Vary
Tel.: 354 225 111, fax: 353 115 178

By/ Jméno: MUDr. Jiří Hofmann
Title/ Funkce: Vice Chairman of the Board/ místopředseda představenstva

Signature/ Podpis: _____

Date/ Datum: 20-06-2016

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR/ Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis
Hlavní zkoušející: _____

Name/ Jméno: _____

Signature/ Podpis: _____

Date/ Datum: 20-06-2016