

AMENDMENT No. 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment No. 2 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

Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a
zip code 158 00
Czech Republic
Identification number: 247 68 651
Tax Identification number: CZ247 68 651
(Hereinafter referred to as the ‘**CRO**’)

and

Vojenská nemocnice Brno p.o.

having a place of business at Zabrdovická 3, Brno 636 00 Czech Republic, Identification number: 60555530, Tax identification number: CZ60555530, represented by plk. Ing. Antonín Vodák, director
(Hereinafter referred to as the ‘**Medical Facility**’)

and

Address: [REDACTED]
Date of birth: [REDACTED]
(Hereinafter referred to as the “**Principal Investigator**”)

and is effective as of the date 16 February when was implemented protocol amendment 7..

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

DODATEK č.2 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Tento Dodatek č. 2 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

Quintiles Czech Republic, s.r.o.

Praha 5, Jinonice, Radlická 714/113a
PSČ 158 00
Česká republika
IČ: 247 68 651
DIČ: CZ247 68 651
(dále jen „**CRO**“)

a

Vojenská nemocnice Brno p.o.

se sídlem Zabrdovická 3, Brno 636 00 Česká republika
Identifikační číslo: 60555530, Daňové identifikační číslo: CZ60555530, zastoupená plk. Ing. Antonínem Vodákem, ředitelem
(dále jen „**Zdravotnické zařízení**“)

a

Adresa: [REDACTED]
Datum narození: [REDACTED]
(dále jen „**Hlavní zkoušející**“)

a je účinný k datu 16. února 2018, kdy byl implementován protokol Amendment 7.

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

ACTIVE CROHN'S DISEASE" effective as of 19 June 2015 and amended by amendment to Clinical trial agreement effective as 17 October 2017 (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:

1. Section XIII, Financial aspects:
a) Screening Failure:

The Screen Failure ratio shall be amended as approved by the Sponsor. Therefore, the Screen Failure Allowance is hereby amended in the attached budget and the Screen Failure

Payments language is hereby amended as follows:

CRO will pay for the first [REDACTED].
[REDACTED] CRO will pay the site in a ratio [REDACTED] at the rate of [REDACTED]

To be eligible for reimbursement of screening visit, visit must be logged as a screening failure in IVRS and screening labs performed must be confirmed by lab report. In addition, Site must provide to CRO any

SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU AKTIVNÍ CROHNOVOU CHOROBOU účinné k 19. června 2015, která byla pozměněna dodatkem ke smlouvě o klinickém hodnocení č. 1 účinné ke dni 17. října 2017 (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:

1. Sekce XIII, Finanční Aspekty:
a) Návštěvy vyhodnocené jako „screening failure“

Upravuje se poměr pacientů, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, jak byl schválen Zadavatelem. Úhrada za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, se tímto v příloženém rozpočtu mění a znění ustanovení Platby za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, se upravuje takto:

Společnost CRO provede úhradu [REDACTED], kteří neprojdou vstupními vyšetřeními. [REDACTED], který neprojde vstupními vyšetřeními, bude společnost CRO Místu provádění klinického hodnocení tyto případy hradit v poměru [REDACTED] ve výši [REDACTED]

Aby mohla být vstupní návštěva proplacena, musí být návštěva zaznamenána v IVRS jako pacient, který neprošel vstupními vyšetřeními, a provedená laboratorní vyšetření musejí být

additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the subject screening procedures. No CRFs will be collected for screening failure visits and the study center is asked not to provide any invoices for reimbursement.

b) Prescreening Activities:

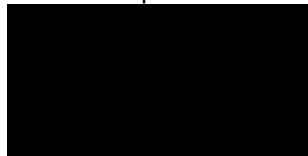
Prescreening Activities shall be amended. Therefore, the Prescreening Activities is hereby amended in the attached budget and the Prescreening Activities language is hereby amended as follows:

CRO will pay to Institution [REDACTED], for pre-screening chart reviews intended to find potential eligible Subjects. The payment will be made upon receipt of an invoice.

2. 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:

- Screen Failure Allowance amended;
- Prescreening Activities amended;
- As per Protocol Amendment:



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

Medical Facility, Sponsor and Quintiles hereby acknowledge that this Amendment will be published together with the Agreement 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

doložena zprávou z laboratoře. Kromě toho musí Místo provádění klinického hodnocení poskytnout společnosti CRO na její žádost veškeré další podklady k náležitému doložení, že pacient podstoupil vstupní vyšetření. K návštěvám pacientů, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními, se nepředkládají formuláře CRF a žádáme také centrum klinického hodnocení, aby za ně nevystavovalo faktury k placení.

b) Předvstupní úkony

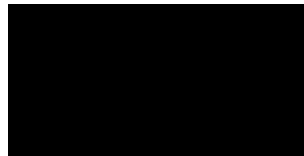
Mění se ustanovení týkající se Předvstupních úkonů. Předvstupní úkony se proto tímto v příloženém rozpočtu mění a znění ustanovení Předvstupní úkony se upravuje takto:

Společnost CRO bude Zdravotnickému zařízení hradit [REDACTED], za předvstupní vyhodnocení zdravotních záznamů za účelem nalezení potenciálních způsobilých Subjektů. Úhrada bude poskytnuta po obdržení faktury.

2. 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 následovně:

- upravené ustanovení Úhrady za pacienty, kteří neprojdou vstupními vyšetřeními,
- upravené ustanovení Předvstupní úkony,
- na základě Dodatku k protokolu:



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

Zdravotnické zařízení, Zadavatel a Quintiles tímto berou na vědomí, že tento Dodatek bude zveřejněn společně se Smlouvou 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 a Smlouvy se obchodním tajemstvím rozumí

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 together with the Agreement in accordance with the article herein above. The Institution will inform Quintiles of publishing the Amendment together with the Agreement by designating the following email address: registrsmulv@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 this Amendment together with the Agreement within 5 working days from its full execution, it may be published by the Sponsor or Quintiles.

The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately 223,199.50 Kč.

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 společně se Smlouvou dle předchozího odstavce odpovídá Zdravotnické zařízení. Zdravotnické zařízení vyrozumí Quintiles o zveřejnění Dodatku společně se Smlouvou tak, že ve formuláři používaném ke zveřejnění smlouvy zadá adresu registrsmulv@quintiles.com jako emailovou adresu, na kterou má být zaslána notifikace o uveřejnění. Není-li Dodatek společně se Smlouvou zveřejněn Zdravotnickým zařízením ve lhůtě 5 pracovních dní od podpisu Dodatku všemi smluvními stranami, jsou k jeho zveřejnění oprávněni Quintiles či Zadavatel.

Předpokládaná hodnota finančního plnění dle Smlouvy ve znění Dodatku činí přibližně 223,199.50 Kč.

IN WITNESS WHEREOF, this Amendment has been executed by the parties hereto through their

NA DŮKAZ TOHO byl tento Dodatek uzavřen smluvními stranami prostřednictvím jejich řádně

duly authorized officers on the date(s) set forth below.

oprávněných zástupců k datu uvedenému (datům uvedeným) níže.

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Quintiles Czech Republic, s.r.o.:

Za společnost Quintiles Czech Republic s.r.o. POTVRZUJE A SOUHLASÍ:

By: _____

Podepsal(a): _____

Name: _____

Jméno: _____

Title: _____

Funkce: _____

Date: _____

Datum: _____

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

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

By: _____

Podepsal(a): _____

Name: _____

Jméno: _____

Title: _____

Funkce: _____

Date: _____

Datum: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY MUDr. Tomáš Brabec

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS MUDr. Tomáš Brabec

By: _____

Podepsal(a): _____

Date: _____

Datum: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Vojenská nemocnice Brno p.o.

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS Vojenská nemocnice Brno p.o.

By: _____

Podepsal(a): _____

Name: _____

Jméno: _____

Title: _____

Funkce: _____

Date: _____

Datum: _____

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]