

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

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
having a place of business at Pekařská 664/53,
656 91 Brno, Czech Republic, Identification
number: 00159816, Tax identification number:
CZ00159816, represented by MUDr. Martin Pavlík,
PhD, EDIC, DESA, director
(Hereinafter referred to as the '**Medical Facility**')

and

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

and is valid as of the date 16 February 2018 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

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

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
se sídlem Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Česká
republika, Identifikační číslo: 00159816, Daňové
identifikační číslo: CZ00159816, zastoupená
MUDr. Martinem Pavlíkem, PhD. EDIC, DESA,
variabilní symbol: 563601
(dále jen „**Zdravotnické zařízení**“)

a

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

a je platný 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 DVOJITÉ
ZASLEPENÉ PLACEBEM KONTROLOVANÉ
MULTICENTRICKÉ KLINICKÉ HODNOCENÍ
FÁZE III POSUZUJÍCÍ ÚČINNOST A
BEZPEČNOST ETROLIZUMABU JAKO

PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE" effective as of 25 Aug 2015 and amendment No. 1 effective as of 22 June 2016 (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.

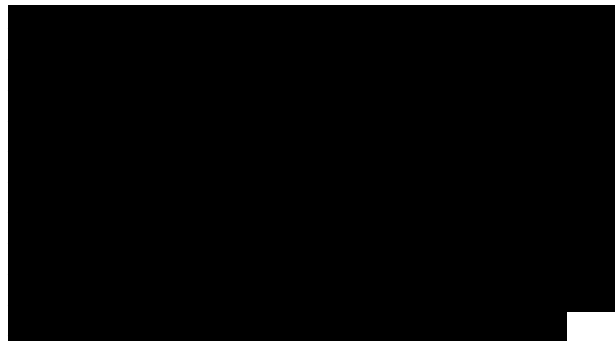
WHEREAS, the Budget shall be amended in accordance with Protocol Amendment version 7 dated 22-Sep-2017;

NOW THEREFORE, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein 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:



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 additional information, which may be requested

INDUKČNÍ A UDRŽOVACÍ LÉČBY U PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU AKTIVNÍ CROHNOVOU CHOROBOU účinné k 25. srpna 2015 ve znění dodatku č. 1 ze dne 22.06.2016 (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.

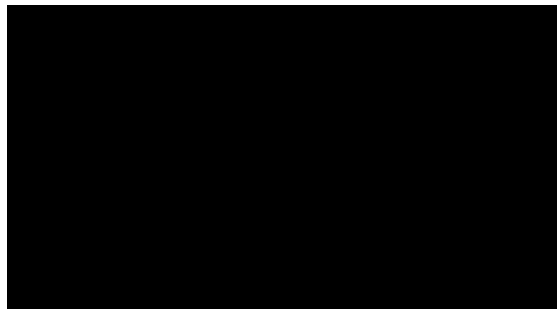
Upravují se Předvstupní úkony.

Rozpočet se upravuje podle Dodatku k Protokolu verze 7 z 22. 9. 2017.

Po zvážení vzájemných příslibů a závazků zde uvedených 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:



Aby mohla být vstupní návštěva proplacena, musí být návštěva zaznamenána v IVRS jako pacient, který neprošel vstupními vyšetřeními, a provedená laboratorní vyšetření musejí být doložena zprávou z laboratoře. Kromě toho

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.

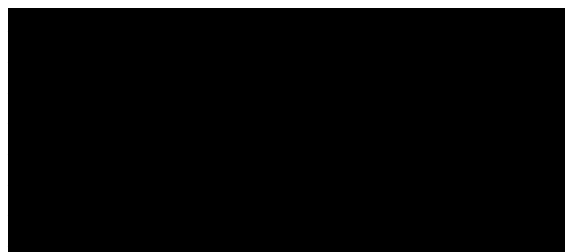
b) Prescreening Activities:

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 Principal Investigator [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:



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

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 proplacení.

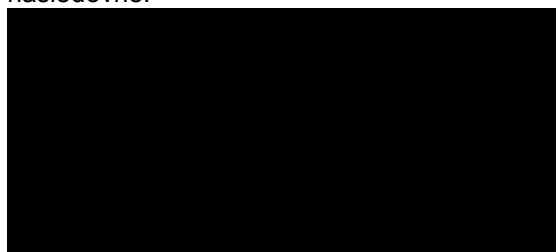
b) Předvstupní úkony

Doplňují 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 Hlavnímu zkoušejícímu 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:



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

secret of either Party is exempted from such publication. For the 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: 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 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 Kč1,174,675.00.

This Amendment No. 2 has been executed by the Parties through their duly authorised representatives, and is effective as of date of publishing in the Register of Contracts.

This Amendment No. 2 to the Agreement will be executed in four counterpart and each Party shall receive one counterpart.

The other provisions of the Agreement, this Amendment does not impact, shall remain in force.

Part of this Amendment is also new budget table.

Smlouvy se obchodním tajemstvím rozumí zejména Příloha A Smlouvy - Rozpočet a platební přehled, minimální cílový počet zařazení, očekávaný zařazený počet subjektů a očekávaná délka trvání Studie. Dále nebudou takovémuto 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 registrsmluv@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 Kč1,174,675.00.

Tento dodatek č. 2 nabývá platnosti dnem jeho podpisu všemi smluvními stranami, účinnosti dnem zveřejnění v Registru smluv.

Tento dodatek č. 2 je vypracován ve 4 vyhotoveních, z nichž každá smluvní strana obdrží po jednom.

Ostatní ustanovení Smlouvy, tímto dodatkem nedotčená, zůstávají v platnosti.

Nedílnou součástí tohoto dodatku je nový Rozpočet.

IN WITNESS WHEREOF, this Amendment has been executed by the parties hereto through their duly authorized officers on the date(s) set forth below.

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

Date: _____

By: _____

Name: _____

Title: _____

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

Date: _____

By: _____

Name: _____

Title: _____

NA DŮKAZ TOHO byl tento Dodatek uzavřen smluvními stranami prostřednictvím jejich řádně oprávněných zástupců k datu uvedenému (datům uvedeným) níže.

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

Datum: _____

Podepsal(a): _____

Jméno: _____

Funkce: _____

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

Datum: _____

Podepsal(a): _____

Jméno: _____

Funkce: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY

Date: _____

By: _____

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS _____

:

Datum: _____

Podepsal(a): _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY MEDICAL FACILITY:

Date: _____

By: _____

Name: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Title: executive director

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

Datum: _____

Podepsal(a): _____

Jméno: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Funkce: ředitel

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]