

AMENDMENT AGREEMENT No. 1	SMLUVNÍ DODATEK Č. 1
<p>THIS AMENDMENT No. 1 is made effective as of the date of last signature and publishing in the Agreements Register (the "Effective Date").</p>	<p>TENTO DODATEK č. 1 je uzavírán s účinností k datu posledního podpisu a uveřejnění v registru smluv (dále „Datum účinnosti“).</p>
<p>BETWEEN:</p>	<p>MEZI:</p>
<p>(1) Biogen Idec Research Limited, located at Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom ("Biogen");</p> <p>(2) Fakultní nemocnice Hradec Králové, located at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic, Identification number: 00179906, Tax identification number: CZ00179906, represented by prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c., Director (the "Institution"); and</p> <p>(3) [REDACTED] located at Neurologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic (the "Investigator"); and</p> <p>(4) IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., with offices located at Pernerova 691/42, 186 00 Prague 8 – Karlín, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax identification number: CZ24768651, acting on the basis of Power of Attorney dated 5 December 2018 (the "CRO")</p> <p>(together the "Parties" or individually a "Party").</p>	<p>(1) společností Biogen Idec Research Limited, se sídlem na adrese Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené království (dále jen „Biogen“),</p> <p>(2) Fakultní nemocnici Hradec Králové, se sídlem na adrese Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, Identifikační číslo: 00179906, Daňové identifikační číslo: CZ00179906, zastoupenou prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc., dr. h. c., ředitelem (dále jen „Poskytovatel“); a</p> <p>(3) [REDACTED] se sídlem na adrese Neurologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika (dále jen „Zkoušející“); a</p> <p>(4) společností IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., se sídlem Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 – Karlín, Česká republika, Identifikační číslo: 247 68 651, Daňové identifikační číslo: CZ24768651, jednajícím na základě plné moci ze dne 5. prosince 2018 (dále jen „CRO“)</p> <p>(společně jako „Smluvní strany“ nebo každá samostatně jako „Smluvní strana“).</p>
<p>WHEREAS:</p>	<p>ÚVODNÍ USTANOVENÍ:</p>
<p>(A) Pursuant to a clinical trial agreement dated 8 July 2019 between Biogen, the Institution, the Investigator and the "CRO" (the "CTA"), Biogen appointed the Institution and the Investigator to</p>	<p>(A) Na základě smlouvy o provedení klinického hodnocení ze dne 8. července 2019 uzavřené mezi Biogen, Poskytovatelem, Zkoušejícím a CRO (dále jen „Smlouva“), pověřila společnost</p>

<p>conduct a trial at the Institution under Protocol No. 105MS306 entitled “An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension” (the “Study”).</p>	<p>Biogen Poskytovatele a Zkoušejícího prováděním klinického hodnocení u Poskytovatele podle protokolu č. 105MS306 s názvem „Otevřené, randomizované, multicentrické, aktivně kontrolované klinické hodnocení s paralelními skupinami posuzující bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku BIIB017 u pediatrických pacientů ve věku od 10 let do dosažení 18 let při léčbě relapsremitentní roztroušené sklerózy, s nepovinným otevřeným pokračovacím obdobím“ (dále „Studie“).</p>
<p>(B) Biogen, the Investigator, the Institution and the CRO have agreed to amend certain terms of the CTA further to Protocol Amendment Version 2.0 dated 09 January 2020 set out in and pursuant to the terms and conditions of this Amendment No. 1.</p>	<p>(B) Biogen, Zkoušející, Poskytovatel a CRO se dohodli na změně některých ustanovení Smlouvy v návaznosti na dodatek k protokolu verze 2.0 ze dne 9. ledna 2020, jak je uvedeno v tomto dodatku č. 1 a v souladu s jeho podmínkami.</p>
<p>IN CONSIDERATION of the mutual promises contained in this Amendment No. 1, the Parties hereby AGREE AS FOLLOWS:</p>	<p>JAKO PROTIPLNĚNÍ za vzájemné přísliby v tomto dodatku č. 1 se Smluvní strany dohodly NA NÁSLEDUJÍCÍM ZNĚNÍ:</p>
<p>1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION</p> <p>1.1 All capitalised terms used but not defined in this Amendment No. 1 shall bear the meaning accorded to them in the CTA.</p> <p>1.2 Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment No.1 shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.</p> <p>1.3 Unless the context requires otherwise, references in the CTA to "this Agreement" shall be to the CTA as amended by this Amendment No.1 and otherwise from time to time.</p>	<p>1. DEFINICE A VÝKLAD</p> <p>1.1 Všechny výrazy psané velkými písmeny, které jsou používány, ale nejsou definovány v tomto dodatku č. 1, jsou použity ve významu, který mají ve Smlouvě.</p> <p>1.2 Nebude-li z kontextu vyplývat něco jiného, rozumí se veškerými odkazy na články či přílohy v tomto dodatku č. 1 odkazy na příslušný článek ve Smlouvě či přílohu k ní.</p> <p>1.3 Nebude-li z kontextu vyplývat něco jiného, odkazy ve Smlouvě na „tuto Smlouvu“ se rozumějí odkazy na Smlouvu ve znění tohoto dodatku č. 1 a případných dalších změn v budoucnu.</p>

<p>2. AMENDMENTS TO THE CTA</p> <p>2.1 Pursuant to Protocol Version 2.1, dated 04 Mar 2020, it is necessary to introduce certain modifications to the financial terms of the CTA. The Parties hereby agree that with effect from the date of the IRB/EC approval of Protocol Amendment version 2.1 dated 13 August 2020, the CTA shall be amended as follows:</p> <p>2.1.1 Section K. BUDGET TABLE(S) in Schedule A is hereby deleted and replaced with the following Section K, capturing the updates resulting from Protocol version 2.1:</p>	<p>2. DODATKY KE SMLOUVĚ</p> <p>2.1 Podle protokolu verze 2.1 ze dne 4. března 2020 je nutno provést určité úpravy finančních podmínek ve Smlouvě. Smluvní strany se proto dohodly, že s účinností ode dne schválení dodatku k protokolu verze 2.1 etickou komisí dne 13. srpna 2020 se Smlouva mění takto:</p> <p>2.1.1 Oddíl K. ROZPOČET (ROZPOČTY) v Příloze A se tímto ruší a nahrazuje následujícím Oddílem K, v němž jsou promítnuty aktualizace vyplývající z protokolu verze 2.1:</p>																																																				
<p>K. BUDGET TABLE(S)</p>	<p>K. ROZPOČET (ROZPOČTY)</p>																																																				
<p>All visit payments noted below include reimbursement for all Trial procedures and associated Personnel time on the Trial, including that of the Investigator and study coordinator.</p>	<p>Všechny níže uvedené platby za návštěvy zahrnují platbu za veškeré postupy prováděné v rámci Klinického hodnocení a za čas vynaložený příslušnými Personálem, včetně času Zkoušejícího a koordinátora studie.</p>																																																				
<p><u>Planned Subject Visits (Part 1):</u></p>	<p><u>Plánované návštěvy subjektů (1. část):</u></p>																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Visit</th> <th>Visit Payment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Screening Visit</td><td></td></tr> <tr><td>Baseline Visit</td><td></td></tr> <tr><td>Week 2 *</td><td></td></tr> <tr><td>Week 4</td><td></td></tr> <tr><td>Week 6*</td><td></td></tr> <tr><td>Week 8</td><td></td></tr> <tr><td>Week 12</td><td></td></tr> <tr><td>Week 24</td><td></td></tr> <tr><td>Week 36</td><td></td></tr> <tr><td>Week 48</td><td></td></tr> <tr><td>Week 60</td><td></td></tr> <tr><td>Week 72</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Visit	Visit Payment	Screening Visit		Baseline Visit		Week 2 *		Week 4		Week 6*		Week 8		Week 12		Week 24		Week 36		Week 48		Week 60		Week 72		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Návštěva</th> <th>Platba za návštěvu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Vstupní návštěva</td><td></td></tr> <tr><td>Zařazovací návštěva</td><td></td></tr> <tr><td>2. týden*</td><td></td></tr> <tr><td>4. týden</td><td></td></tr> <tr><td>6. týden*</td><td></td></tr> <tr><td>8. týden</td><td></td></tr> <tr><td>12. týden</td><td></td></tr> <tr><td>24. týden</td><td></td></tr> <tr><td>36. týden</td><td></td></tr> <tr><td>48. týden</td><td></td></tr> <tr><td>60. týden</td><td></td></tr> <tr><td>72. týden</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Návštěva	Platba za návštěvu	Vstupní návštěva		Zařazovací návštěva		2. týden*		4. týden		6. týden*		8. týden		12. týden		24. týden		36. týden		48. týden		60. týden		72. týden	
Visit	Visit Payment																																																				
Screening Visit																																																					
Baseline Visit																																																					
Week 2 *																																																					
Week 4																																																					
Week 6*																																																					
Week 8																																																					
Week 12																																																					
Week 24																																																					
Week 36																																																					
Week 48																																																					
Week 60																																																					
Week 72																																																					
Návštěva	Platba za návštěvu																																																				
Vstupní návštěva																																																					
Zařazovací návštěva																																																					
2. týden*																																																					
4. týden																																																					
6. týden*																																																					
8. týden																																																					
12. týden																																																					
24. týden																																																					
36. týden																																																					
48. týden																																																					
60. týden																																																					
72. týden																																																					

Week 84		84. týden	
Week 96		96. týden	
Week 100		100. týden	
Total per Subject only participating in Part 1 (including overhead)		Celkem za subjekt účastníci se pouze 1. části (včetně režijních nákladů)	
Total per Subject participating in Part 1, continuing to Part 2 (including overhead)		Celkem za subjekt účastníci se 1. části a pokračující ve 2. části (včetně režijních nákladů)	
<p>* TELEPHONE FOLLOW-UP VISITS MAY BE REPLACED BY HOME VISITS FOR SUBJECTS WHO OPT FOR SUCH TO RECEIVE HELP WITH INJECTIONS IF SERVICE AVAILABLE IN THE COUNTRY. SERVICE ARRANGED UPON PARENTS'/SUBJECT REQUEST – REQUEST DOCUMENTED BY SITE STAFF IN SOURCE NOTES .</p>		<p>* KONTROLNÍ TELEFONÁTY PO LÉČBĚ MOHOU BÝT U SUBJEKTŮ, KTERÉ POŽÁDAJÍ O POMOC S APLIKACÍ INJEKČÍ, NAHRAZENY DOMÁCÍMI NÁVŠTĚVAMI, BUDE-LI TAKOVÁ SLUŽBA V DANÉ ZEMI DOSTUPNÁ. SLUŽBA NA ŽÁDOST RODIČŮ/SUBJEKTU – ŽÁDOST DOLOŽENÁ PRACOVNÍKY MÍSTA PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ V POZNÁMKÁCH KE ZDROJOVÉ DOKUMENTACI.</p>	
<u>Planned Subject Visits (Part 2):</u>		<u>Plánované návštěvy subjektů (2. část):</u>	
Visit	Visit Payment	Návštěva	Platba za návštěvu
Week 96 (Part 2)		96. týden (2. část)	
Week 98*		98. týden*	
Week 100*		100. týden*	
Week 102*		102. týden*	
Week 104*		104. týden*	
Week 108		108. týden	
Week 120		120. týden	
Week 132		132. týden	
Week 144		144. týden	
Week 156		156. týden	
Week 168		168. týden	
Week 180		180. týden	
Week 192		192. týden	

<p align="center">Week 196-</p>		<p align="center">196. týden-</p>	
<p>Total per Subject completing Part 1 (randomized to BIIB017) and Part 2 (including overhead)</p>		<p align="center">Celkem za subjekt, který dokončil 1. část (randomizace do skupiny s přípravkem BIIB017) i 2. část (včetně režijních nákladů)</p>	
<p>Total per Subject completing Part 1 (randomized to Avonex) and Part 2 (including overhead)</p>		<p align="center">Celkem za subjekt, který dokončil 1. část (randomizace do skupiny s Avonexem) i 2. část (včetně režijních nákladů)</p>	
<p>*Visits are only required for Subjects who were randomized to Avonex in Part 1</p>		<p>* Návštěvy jsou povinné pouze pro subjekty randomizované v 1. části do skupiny s Avonexem.</p>	
<p><u>Conditional Subject Visits (inclusive of overhead):</u></p>		<p><u>Návštěvy subjektů podle potřeby (včetně režijních nákladů):</u></p>	
<p align="center">Early Withdrawal Visit</p>		<p align="center">Návštěva při předčasném vyřazení</p>	
<p align="center">Unscheduled Relapse Assessment</p>		<p align="center">Neplánované vyhodnocení relapsu</p>	
<p align="center">Unscheduled Safety Lab Visit (*)</p>		<p align="center">Neplánované laboratorní odběry kvůli bezpečnosti (*)</p>	
<p align="center">Prescreening telemedicine consultation(*)</p>		<p align="center">Předvstupní konzultace pomocí prostředků telemedicíny (*)</p>	
<p align="center">Telemedicine consultation(*)</p>		<p align="center">Konzultace pomocí prostředků telemedicíny (*)</p>	
<p>(*)Note: The above conditional procedures costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an original invoice. All invoices must contain the Subject number/unique identifier, visit number, and visit date for payment to be issued.</p>		<p>(*)Poznámka: Výše uvedené náklady na úkony prováděné podle potřeby budou hrazeny přefakturací po obdržení originálu faktury. Aby mohla být platba provedena, musí být na všech fakturách uvedeno číslo / jedinečný identifikační kód subjektu, číslo návštěvy a datum návštěvy.</p>	
<p><u>Conditional Procedure Costs (inclusive of overhead):</u></p>		<p><u>Náklady na úkony prováděné podle potřeby (včetně režijních nákladů):</u></p>	
<p align="center">_MRI, Brain; with contrast material (If not SOC)</p>		<p align="center">MR, mozek; s kontrastní látkou (pokud není součástí obvyklé péče)</p>	

Interpretation and report of Baseline MRI, Brain; with contrast material (If not SOC)	Vyhodnocení a zpráva ze snímkování MR na zařazovací návštěvě, mozek; bez kontrastní látky (pokud není součástí obvyklé péče)
MRI, Brain; without contrast material (If not SOC)	MR, mozek; bez kontrastní látky (pokud není součástí obvyklé péče)
Interpretation and report of Baseline MRI, Brain; without contrast material (If not SOC)	Vyhodnocení a zpráva ze snímkování MR na zařazovací návštěvě, mozek; bez kontrastní látky (pokud není součástí obvyklé péče)
Hand Xray	Rentgen ruky
Interpretation and Report; Hand Xray	Vyhodnocení a zpráva; rentgen ruky
Wrist Xray	Rentgen zápěstí
Interpretation and Report; Wrist Xray	Vyhodnocení a zpráva; rentgen zápěstí
Bone age studies, bone age Xray	Stanovení kostního věku, rentgen k určení kostního věku
Interpretation and Report; Bone age studies, bone age Xray	Vyhodnocení a zpráva; stanovení kostního věku, rentgen ke stanovení kostního věku
Study Treatment Injection/Training for Week 4 and Week 24	Injekce hodnocené léčby / nácvik na 4. a 24. týden
PK Blood Sampling	Odběr vzorků krve na FK
Rescreening or Abnormal Lab Re-test, Central Lab; includes shipping and handling	Opakovaná vstupní vyšetření nebo opakované laboratorní odběry v případě výsledků mimo běžná rozmezí; centrální laboratoř; zahrnuje odeslání vzorků a manipulaci se vzorky
Urine Pregnancy Test	Těhotenský test z moči
Tanner Score (Excludes Baseline Visit)	Tannerovo skóre (nezahrnuje zařazovací návštěvu)
Re-consent	Opětovný souhlas

<p>Vital signs (Optional on-site dosing)</p>	<p>██████████</p>	<p>Základní životní funkce (nepovinná možnost podání dávky v místě provádění klinického hodnocení)</p>	<p>██████████</p>
<p>Consent or Reconsent for Subject or Volunteer for Scan Qualification</p>	<p>██████████</p>	<p>Souhlas nebo opětovný souhlas subjektu nebo dobrovolníka pro kvalifikaci snímkování</p>	<p>██████████</p>
<p>Note: The above conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an original invoice. All invoices must contain the Subject number/unique identifier, visit number, and visit date for payment to be issued.</p>		<p>Poznámka: Výše uvedené náklady na úkony prováděné podle potřeby budou hrazeny přefakturací po obdržení originálu faktury. Aby mohla být platba provedena, musí být na všech fakturách uvedeno číslo / jedinečný identifikační kód subjektu, číslo návštěvy a datum návštěvy.</p>	
<p>L. ADDITIONAL APPLICABLE FEE(S)</p>		<p>L. PŘÍPADNÉ DALŠÍ POPLATKY</p>	
<p><u>Amendment Fee:</u></p> <p>Should an amendment to the Agreement be executed among the Parties, Biogen and/or CRO shall reimburse the Institution for the negotiation of the amendment in the amount ██████████. The payment shall cover the costs of the Institution incurred in the administration and the legal and financial aspects of the negotiation. This payment shall be invoiced upon the full execution of the amendment by all Parties.</p>		<p><u>Poplatek za dodatek:</u></p> <p>Bude-li Stranami uzavřen dodatek ke Smlouvě, zavazuje se Biogen a/nebo CRO uhradit poplatek za sjednání dodatku ke smlouvě ve výši ██████████ který zahrnuje náklady Poskytovatele spojené s administrativou a projednáním dodatku z právního a ekonomického hlediska. Tento poplatek je fakturován bezprostředně po podepsání dodatku všemi Stranami.</p>	
<p>3. MISCELLANEOUS</p>		<p>3. RŮZNÉ</p>	
<p>3.1 The Amendment No.1 contained herein is to be considered as an integral part of the CTA. For the avoidance of doubt, save as expressly varied herein, the CTA shall continue in full force and effect. In the event of any inconsistency between the terms of this Amendment No.1 and the CTA, the terms of this Amendment No.1 shall prevail.</p>	<p>3.1 Tento dodatek č. 1 je nedílnou součástí Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem, veškerá ustanovení Smlouvy s výjimkou těch, která jsou výslovně upravována tímto Smluvním dodatkem, zůstávají nadále plně platná a účinná. V případě jakéhokoli rozporu mezi podmínkami tohoto dodatku č. 1 a Smlouvou mají přednost podmínky tohoto dodatku č. 1.</p>		
<p>3.2 Any provision of the CTA may only be further modified or varied in a written form in accordance with Sec. 13(e) of the CTA. For the avoidance of doubt, no modification or variation of the CTA will be valid if made by email.</p>	<p>3.2 Veškerá ustanovení Smlouvy lze dále měnit nebo upravovat pouze písemně v souladu s čl. 13 písm. e) Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem, žádná změna nebo úprava Smlouvy provedená e-mailem nebude považována za platnou.</p>		
<p>3.3 This Amendment No.1 may be executed in four</p>	<p>3.3 Tento dodatek č. 1 bude vyhotoven ve čtyřech (4) stejnopisech, z nichž každý bude považován za</p>		

<p>(4) counterparts each of which shall be an original but all of which together shall constitute one Amendment.</p> <p>3.4 No Party has relied upon any statement, representation, warranty, understanding, undertaking, promise or assurance in entering into this Amendment No.1 and no warranties, representations, covenants or guarantees express or implied are given, made or renewed by entering into this Amendment No.1.</p>	<p>originál a všechny společně budou představovat jeden a tentýž dodatek.</p> <p>3.4 Při uzavírání tohoto dodatku č. 1 se Smluvní strany nespolehaly na žádná prohlášení, vyjádření, ujištění, dohody, závazky, přísliby či záruky, a uzavřením tohoto dodatku č. 1 nejsou poskytována, činěna ani obnovována žádná ujištění, prohlášení, závazky nebo záruky, ať už výslovné, či mlčky předpokládané.</p>
<p>4. GOVERNING LAW AND JURISDICTION</p> <p>The Amendment No.1 shall be governed and construed in accordance with the laws of the Czech Republic. This Amendment No. 1 shall be executed in the Czech and English languages, the Czech version shall prevail.</p> <p>This Amendment No, 1 will be published in accordance with the terms of the Agreement.</p> <p>The estimated value of financial payment CZK 1,440,000.00.</p>	<p>4. ROZHODNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PŘÍSLUŠNOST</p> <p>Tento dodatek č. 1 se bude řídit zákony České republiky a bude vykládán v souladu s nimi. Tento dodatek č. 1 byl vyhotoven v českém jazykovém znění a v anglickém jazykovém znění, přičemž přednost má české jazykové znění.</p> <p>Tento dodatek č. 1 bude uveřejněn v souladu se zněním Smlouvy.</p> <p>Odhadovaná předpokládaná hodnota plnění 1.440.000,00 Kč.</p>
<p>THIS AMENDMENT No. 1 has been executed by or on behalf of the Parties through their duly authorized representatives on the Effective date.</p>	<p>TENTO DODATEK č. 1 byl uzavřen Smluvními stranami nebo jejich řádně oprávněnými zástupci k Datu účinnosti.</p>

BIOGEN IDEC RESEARCH LIMITED

By/Podpis: _____

Name/Jméno:

Title/Funkce: Authorized Signatory/ Oprávněná podepisující osoba

Date/Datum: 2. 3. 2021

INVESTIGATOR/ ZKOUŠEJÍCÍ

By/Podpis: _____

Name/Jméno: _____

Title/Funkce: Investigator/Zkoušející

Date/Datum: 16. 3. 2021

INSTITUTION/ POSKYTOVATEL

By/Podpis: _____

Name/Jméno: **prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.**

Title/Funkce: Director/Ředitel

Date/Datum: 16. 3. 2021

Party to the Agreement for payment purposes only/ Strana této smlouvy pouze pro účely plateb

CRO - IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By/Podpis: _____

Name/Jméno:

Title/Funkce:

Date/Datum: _____