

AMENDMENT # 1 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment 1 (the “**Amendment**”) dated 16Feb2021 to the Clinical Trial Agreement, fully executed on 05Feb2019 (the “**Agreement**”) for the clinical study conducted in accordance with the Protocol ID-054-304 (REACT) titled: “ A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 study to assess the efficacy and safety of clazosentan in preventing clinical deterioration due to delayed cerebral ischemia (DCI), in adult subjects with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) ” and any amendments thereto (the “**Study**”), has been concluded by and between:

Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (“**IDORSIA**”)

And

Faculty Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic, IČ 65269705 (“**INSTITUTION**”)

And

XXXXX (the “**INVESTIGATOR**”)

(Each a “**Party**” and collectively the “**Parties**”)

The Parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

1. The Payment Schedule enclosed to the Agreement as Exhibit A shall be replaced by the Payment Schedule enclosed to this Amendment as Exhibit for the changes described in this Amendment.
2. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect, including other agreed payments and conditions which remain unchanged in the Exhibit included in the previously agreed Agreement.

Done in 3 originals, each party having received one original copy.

DODATEK # 1 K SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Tento dodatek 1 (dále jen „**Dodatek**“) ze dne 16. února 2021 k Smlouvě o klinickém hodnocení uzavřené dne 05Feb2019 (dále jen „**Smlouva**“) ke klinickému hodnocení prováděnému v souladu s Protokolem ID-054-304 (REACT) s názvem: „Prospektivní multicentrické dvojité zaslepené randomizované placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku clazosentan v prevenci zhoršení klinického stavu v důsledku pozdní mozkové ischemie (DCI) u dospělých subjektů se subarachnoidálním krvácením z aneuryzmatu (aSAK)“ a všechny jeho dodatky (dále jen „**Klinické hodnocení**“) byl uzavřen mezi:

Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Švýcarsko (dále jen „**IDORSIA**“)

a

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká Republika, IČ 65269705 (“**INSTITUCE**”)

a

XXXXX (dále jen „**ZKOUŠEJÍCÍ**“)

(jednotlivě označování jako „**strana**“ nebo společně jako „**strany**“)

Smluvní strany se tímto dohodly, že Smlouvu pozmění takto:

1. Harmonogram plateb připojený k této Smlouvě jako Příloha A se nahrazuje Harmonogramem plateb připojeným k této Smlouvě jako Příloha ke změnám popsaným v tomto Dodatku.
2. Tento Dodatek se připojuje k této Smlouvě a je její součástí. S výjimkou ustanovení uvedených v tomto Dodatku zůstávají všechny ostatní podmínky Smlouvy v platnosti, včetně dalších smluvně dohodnutých plateb a podmínek, které zůstávají nezměněné dle Přílohy, která je součástí dříve uzavřené Smlouvy.

INSTITUTION/ ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

By/ Podpis: _____

Name/ Jméno: prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

Title/ Funkce: Director / ředitel

Date/ Datum: _____

INVESTIGATOR/ ZKOUŠEJÍCÍ:

By/ Podpis: _____

Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date/ Datum: _____

REVISED EXHIBIT:

This Amendment makes the following changes to the already agreed EXHIBIT:

Changes to the Visit Payments Table:

As of Protocol Version 4 of 07 January 20 the End of Study (EOS) has changed from the Week 12 visit to the Week 24 phone call visit.

As a consequence, the following changes are implemented through this Amendment to the visit table previously agreed:

1) Visit 19-Week 12:

-Initially Agreed Visit Table: This visit was already included in the initially agreed payment exhibit and was referred to as the **Week 12- End of Study Visit**.

-Revised Visit Table: With this current Agreement Amendment the reference to "End of Study" has been removed, as depending under which protocol a study subject is enrolled, the EOS will either be Week 12 or the newly added Visit 20-Week 24.

- Initially Agreed Visit Table: Visit 19-Week 12 included a fee for the employment status collection at Month 6.

-Revised Visit Table: Visit-19-Week 12 fee will remain unchanged. The fee for the employment status collection will not be moved to Visit 20-Week 24 even though the employment status is collected at Week 24.

Vyhotoveno v počtu 3 stejnopisů, přičemž každá smluvní strana obdržela jeden.

By: _____

IDORSIA

By/ Podpis: _____

Date/ Jméno: _____

Title/ Funkce:

Date/ Datum: _____

By/ Podpis: _____

Name:

By/ Podpis: _____

Date/ Jméno: _____

Title/ Funkce:

Date/ Datum: _____

UPRAVENÁ PŘÍLOHA:

Tento Dodatek provádí následující změny k již dohodnuté PŘÍLOZE:

Změny v tabulce plateb návštěv:

Dle protokolu verze 4 ze dne 7. ledna 2020 se změnila Návštěva ukončení studie (End of Study, EOS) z návštěvy ve 12. týdnu na telefonickou návštěvu ve 24. týdnu.

Proto se tímto Dodatkem provádí následující změny v dříve dohodnuté tabulce návštěv:

1) Návštěva 19 - Týden 12:

-Původní tabulka návštěv: Tato návštěva již byla obsažená v původně dohodnuté příloze týkající se plateb a byla označena jako **Týden 12 - Návštěva k ukončení studie**.

-Upravená tabulka návštěv: S tímto aktuálním Dodatkem ke smlouvě byl odstraněn odkaz na „ukončení studie“ (End of Study, EOS). V závislosti na verzi protokolu, podle které je subjekt do klinického hodnocení zařazen, proběhne EOS buď během návštěvy ve 12. týdnu nebo během nově přidané návštěvy 20 ve 24. týdnu.

Only reference to the collection of employment status has been removed from the Visit 19-Week 12 visit in the Visit table below to avoid misunderstanding.

2) **Visit 20-Week 24:**

-Initially Agreed Visit Table: Did not include Visit 20-Week 24 (Visit 19-Week 12 was EOS Visit).

-Revised Visit Table: Visit 20-Week 24 has been added as an additional visit as of protocol version 4 Week 24 is the EOS Visit. A fee is added for the conduct of the EQ5D Interview, safety follow up & corresponding eCRF completion. A fee for the employment status collection is already covered by Visit 19-Week 12.

Visit Number / Name	Visit Fee & currency
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX

-Původní tabulka návštěv: Návštěva 19 ve 12. týdnu zahrnuje poplatek za sběr stavu zaměstnanosti v měsíci 6.

-Upravená tabulka návštěv: Poplatek v rámci Návštěvy 19 ve 12. týdnu se nemění. Poplatek za sběr stavu zaměstnanosti se nepřesouvá do Návštěvy 20 ve 24. týdnu, i když status zaměstnanosti se zjišťuje v týdnu 24.

Aby nedošlo k nedorozumění, byl z níže uvedené tabulky odstraněn odkaz na sběr stavu zaměstnanosti z Návštěvy 19 ve 12. týdnu.

2) **Návštěva 20 - 24. týden:**

-Původní tabulka návštěv: Neobsahovala Návštěvu 20 ve 24. týdnu (Návštěva 19 ve 12. týdnu byla návštěvou EOS - ukončení studie).

-Upravená tabulka návštěv: Návštěva 20 ve 24. týdnu byla přidána jako dodatečná návštěva podle protokolu verze 4 a tato návštěva ve 24. týdnu je návštěva EOS - ukončení studie. Přidává se poplatek za provedení rozhovoru EQ5D, následného sledování s ohledem na bezpečnost & dokončení příslušného eCRF. Poplatek za sběr stavu zaměstnanosti je již zahrnutý v Návštěvě 19 ve 12. týdnu.

Číslo návštěvy / Název	Poplatek za návštěvu & měna
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX

XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX

*Inclusive of fees for completion of pregnancy testing and MoCA.

Visit payment (revision compared to initial CTA text)

: Payments will be made as a minimum 4x per year (specific dates may be determined) based on invoices received from site. The invoice will be issued by the Provider on the basis of a calculation made by Sponsor within 15 days of receipt of the Calculation by provider (the delivery date being the date of the taxable transaction). The calculation will be provided for all above listed visits. The invoice maturity is 60 days from delivery. Upon late payment, the Provider is entitled to charge default interest at the statutory level. In case the Sponsor does not deliver the calculation in due time to the Provider in accordance with the approved schedule, and in case of late payment, the Provider is entitled to suspend the data entry into the database until the relevant payment is made.

Changes to the Table 'Specific Procedures: CTs and Angiograms'

To the below already agreed table in the Agreement the following change is made with this Amendment:

-The item **Supportive Data** has been added:

For study subjects who become unevaluable for neurological scales and potentially meeting the primary endpoint, supportive images, if available, may be sent to the imaging vendor for assessment by the Central Event Committee. These supportive images are images which are acquired as per site's routine. A fee per subject has been included in the table below to compensate for the effort to provide the image(s) to the imaging vendor. Any related courier costs related to shipment of such images are paid by Idorsia. No fee is included for acquiring such images as the images, if any, are acquired as per site's routine practice and not requested to be acquired by the protocol.

Supportive Data Images fee will be included in the overview of images due for payment sent to sites by DrugDev. The site will submit an invoice for payment to DrugDev.

Fee for specific procedure performed in	Fee & currency	Comment
-----------------------------------------	----------------	---------

XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX

*Včetně poplatků za dokončení těhotenských testů a MoCA.

Platby za návštěvy (revize k textu počáteční smlouvy)

: Platby budou prováděny minimálně 4x ročně, (možno stanovit konkrétní data) na základě faktur dodaných pracovištěm. Faktura bude vystavena poskytovatelem na základě kalkulace vytvořené zadavatelem, a to do 15 dnů od doručení kalkulace poskytovateli (příčemž datum doručení je zároveň datem uskutečnění zdanitelného plnění). Kalkulace bude poskytnuta na veškeré uvedené návštěvy. Splatnost faktury činí 60 dní od doručení. Při pozdní úhradě je poskytovatel oprávněn účtovat úrok z prodlení v zákonné výši. V případě, že zadavatel nedoručí poskytovateli kalkulaci včas v souladu s harmonogramem uvedeným v předchozím textu, a dále v případě pozdní úhrady je poskytovatel oprávněn pozastavit zadávání dat do databáze, a to až do provedení příslušné úhrady.

Změny v tabulce 'Specifické postupy: CT a angiogramy'

V níže uvedené dohodnuté tabulce je tímto Dodatkem provedena následující změna ve Smlouvě:

-Byla přidána položka **Podpůrná data**:

Pro subjekty klinického hodnocení, které z pohledu neurologických škál nelze vyhodnotit a kteří potenciálně splňují primární cílový ukazatel (primary endpoint), lze poslat podpůrné snímky dodavateli snímkování pro vyhodnocení Centrální komisí, pokud jsou takové snímky k dispozici. Tyto podpůrné snímky jsou snímky, které byly získány v rámci běžné praxe pracoviště. Poplatek za subjekt je uvedený v tabulce níže. Obsahuje kompenzaci za práci s doručením snímku/snímků poskytovateli snímkování. Veškeré související kurýrní náklady spojené s dopravou takových snímků hradí Idorsia. Za pořízení takových snímků není uvedený poplatek, protože snímky, pokud existují, se získávají v souladu s běžnou praxí pracoviště a jejich pořízení není požadováno protokolem.

accordance with the Protocol		
XXXXX	XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX	
XXXXX	XXXXX	
XXXXX	XXXXX	

Poplatek za snímky s podpůrnými daty bude zahrnutý v přehledu snímků k proplacení zaslaném na pracoviště společností DrugDev. Pracoviště odešle fakturu k proplacení do DrugDev.

Poplatek specifické prováděné souladu protokolem	za postupy v s	Poplatek & měna	Poznámka
XXXXX		XXXXX	XXXXX
XXXXX		XXXXX	XXXXX
XXXXX		XXXXX	XXXXX
XXXXX		XXXXX	XXXXX
XXXXX		XXXXX	
XXXXX		XXXXX	
XXXXX		XXXXX	

Site costs including overhead/ Náklady pro nemocnici	CZK without VAT / Platba v Kč
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX
XXXXX	XXXXX

*Úhrada po podpisu smlouvy na základě samostatně vystavené faktury Zdravotnickým zařízením.

* *Payment after signing the contract based on a separately invoice invoiced by the institution.*

** *xxxxx se zpětnou platností od zahájení studie xxxxx jednorázově za poskytnutí služby + xxxxx / den.*

*** xxxxx with reverse effect from beginning of study xxxxx at once for service + xxxxx /day
All site costs are to be invoiced to DrugDev upon the service occurred.No proforma is sent to sites by
DrugDev for site costs.*