

AMENDMENT AGREEMENT No. 2**SMLUVNÍ DODATEK č. 2**

THIS AMENDMENT No. 2 is made effective as of the date of last signature and publishing in the Agreements Register (the "**Effective Date**").

TENTO DODATEK č. 2 je uzavírán s účinností k datu posledního podpisu a uveřejnění v registru smluv („**Datum účinnosti**“).

“BETWEEN”:**„MEZI“:**

(1) **Biogen Idec Research Limited**, located at Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom, (as the sponsor pursuant to the definition hereinafter the "**Biogen**"),

(1) **Biogen Idec Research Limited**, se sídlem na adrese Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom (jako zadavatel ve smyslu níže uvedené definice dále jen „**Biogen**“);

(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

(2) **Fakultní nemocnicí 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

(3) [REDACTED], with place of work Neurologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic (the "**Investigator**"), and

(3) [REDACTED] s místem pracoviště Neurologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika (dále jen „**Zkoušející**“) a

(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 16 January 2018 (the "**CRO**")

(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, pověřená k jednání na základě Plné moci ze dne 16. ledna 2018 (dále jen „**CRO**“)

(together the "**Parties**" or individually a "**Party**").

(společně dále „**Smluvní strany**“ nebo jednotlivě „**Smluvní strana**“).

WHEREAS:

(A) Pursuant to a clinical trial agreement dated 22 January 2018 between Biogen, the Institution, the Investigator and the CRO (the "**CTA**"), Biogen appointed the Institution and the Investigator to conduct a trial at the Institution under Protocol No. 215MS202 entitled “A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Optional

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

(A) Na základě smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené dne 22. ledna 2018 mezi společností Biogen, Poskytovatelem, Zkoušejícím a CRO (dále „**Smlouva**“) společnost Biogen pověřila Poskytovatele a Zkoušejícího prováděním klinického hodnocení u Poskytovatele podle protokolu č. 215MS202 s názvem „Randomizované multicentrické

Open-Label Extension in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB033 as an Add-On Therapy to Anti-Inflammatory Disease-Modifying Therapies (the "Trial").

The CTA was subsequently amended by the Parties on 26 February 2020.

dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku BIIB033 jako doplňkové terapie k protizánětlivé chorobu modifikující léčbě u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou"(dále „**Klinické hodnocení**“)

Smlouva byla Smluvními stranami následně upravena dodatkem ze dne 26. února 2020.

(B) Biogen, the Investigator, the Institution and the CRO have agreed to amend certain terms of the CTA as further set out in and pursuant to the terms and conditions of this Amendment No. 2.

(B) Společnost Biogen, Zkoušející, Poskytovatel a CRO souhlasí se změnou některých podmínek Smlouvy, jak je popsáno v tomto dodatku 2 a v souladu s jeho podmínkami.

IN CONSIDERATION of the mutual promises contained in this Amendment No. 2, the parties hereby **AGREE AS FOLLOWS**:

JAKO PROTIPLNĚNÍ za vzájemné přísliby v tomto dodatku č. 2 se Smluvní strany dohodly **NA NÁSLEDUJÍCÍM ZNĚNÍ**:

1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

1. DEFINICE A VÝKLAD

1.1 All capitalized terms used but not defined in this Amendment No. 2 shall bear the meaning accorded to them in the CTA.

1.1 Všechny výrazy psané velkými písmeny, které jsou používány, ale nejsou definovány v tomto dodatku č. 2, jsou použity ve významu, který mají ve Smlouvě.

1.2 Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment No. 2 shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.

1.2 Nebude-li z kontextu vyplývat něco jiného, rozumí se veškerými odkazy na články či přílohy v tomto dodatku č. 2 odkazy na příslušný článek ve Smlouvě či přílohu k ní.

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. 2 and otherwise from time to time.

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. 2 a případných dalších změn v budoucnu.

2. AMENDMENTS TO THE CTA

2. DODATKY KE SMLOUVĚ

As a result of the impact of COVID-19 pandemic, where there may be additional administrative tasks and other requirements placed on the Institution, Investigator and Institution Staff, it is necessary to introduce certain modifications to the financial terms of the CTA to add additional COVID-19 activities as described below (the "**Activities**"). Biogen, in its sole discretion, shall have the right to terminate any of the Activities with immediate effect at any time and shall give notice to the

V důsledku dopadů pandemie COVID-19, které mohou Poskytovateli, Zkoušejícímu a Personálu Poskytovatele přinést další administrativní zátěž a klást na ně nové požadavky, je nutné zavést určité úpravy finančních podmínek Smlouvy a doplnit další úkony související s COVID -19 popsané níže („**Činnosti**“). Společnost Biogen má právo kdykoli dle vlastního uvážení s okamžitou platností ukončit kteroukoli z těchto Činností písemným oznámením

Smluvní dodatek č. 2/ Amendment Agreement No. 2

2

Biogen Idec Research Limited / 215MS202

████████████████████ / Fakultní nemocnice Hradec Králové

Verze / Version: final 26Mar2021

Institution/Investigator accordingly. The Activities outlined will be covered and reimbursed in support of the Study continuity, Trial Subject safety and data integrity.

Poskytovateli/Zkoušejícímu. Uvedené Činnosti budou do úhrad úkonů zahrnuty na podporu kontinuity Studie, bezpečnosti Subjektů klinického hodnocení a úplnosti údajů.

2.1 The Parties hereby agree that, as result of the impact of COVID-19, with effect from the Effective Date the CTA shall be amended as follows:

2.1.1 A new **Section M. "COVID-19 Fees"** shall be added in the **Schedule A - Budget and Payment Schedule**, as follows:

2.1 Smluvní strany tímto souhlasí, že v důsledku dopadu COVID-19 bude s účinností od Data účinnosti Smlouva upravena následujícím způsobem:

2.1.1 Do **Přílohy A – Rozpočet a rozpis plateb** bude doplněn nový **Článek M. „Platby v souvislosti s COVID-19“** v tomto znění:

O. COVID-19 Fees:

➤ COVID-19 Impact Fee

As a result of the impact of COVID-19, it is recognized that there may be additional administrative tasks and other requirements placed on the Institution, Investigator and Site Staff not foreseen prior to COVID-19 outbreak. With effect from 01 March 2020 Biogen agrees to pay the Institution/Investigator a one-time fee ("COVID-19 IMPACT Payment") to support these activities. which may include but are not limited to the following:

- Increased Protocol Deviations
- Additional safety assessments and AE management due to COVID-19
- Managing increased communication with study participants, IRB and Sponsor
- Managing permitted changes to the Protocol
- Additional study staff training per Sponsor mitigations
- IMP Storage Management

Biogen, in its sole discretion, shall have the right to terminate the COVID-19 IMPACT Payment earlier than agreed six (6) months with immediate effect at any time and shall give notice to the Institution/Investigator accordingly.

O. Platby v souvislosti s COVID-19:

➤ Platba za činnosti v důsledku dopadu COVID-19

V důsledku dopadu COVID-19 se uznává, že Poskytovatel, Zkoušející a Personál Místa provádění klinického hodnocení možná budou muset provádět administrativní úkoly navíc a plnit další požadavky na Poskytovatele, které nebylo možné před propuknutím COVID-19 předvídat. S účinností od 1. března 2020 se společnost Biogen zavazuje vyplatit Poskytovateli/Zkoušejícímu jednorázovou platbu (dále „Platba kompenzující DOPAD COVID-19“) na podporu těchto činností, k nimž mohou mimo jiné patřit:

- Zvýšený počet odchylek od Protokolu
- Dodatečné hodnocení bezpečnosti a zvládnání nežádoucích příhod v důsledku COVID-19
- Zajišťování většího objemu komunikace s účastníky klinického hodnocení, EK a Zadavatelem
- Zajišťování přípustných změn protokolu
- Dodatečné školení studijního personálu na základě požadavků Zadavatele ke zmírnění dopadu pandemie
- Zajišťování uchovávání HLP

Společnost Biogen má právo dle vlastního uvážení kdykoli s okamžitou platností ukončit Platby kompenzující DOPAD COVID-19 dříve než po uplynutí sjednaných šesti (6) měsíců na základě písemného oznámení zaslaného Poskytovateli/Zkoušejícímu.

The rates in the table below are non-negotiable: / Sazby v následující tabulce jsou pevně stanoveny a nemohou být předmětem jednání:

Activity / Činnost	Amount per month / Měsíční částka	Details required on invoice / Požadované údaje na faktuře
Additional Activities caused by COVID-19 IMPACT (monthly flat fee up to a maximum of six (6) months) / Další činnosti nutné v důsledku DOPADU COVID-19 (měsíční paušální částka po dobu nejvýše šesti (6) měsíců)	CZK / Kč ██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Sponsor name / Název Zadavatele • Protocol number / Číslo Protokolu • Investigator name / Jméno Zkoušejícího • Institution name & number. / Název a číslo Poskytovatele • Identify costs as COVID-19 IMPACT payments / Označte náklady jako platby v důsledku DOPADU COVID-19 • Named Month(s) for which fee is requested / Uvedte měsíc(e), za nějž (něž) je platba požadována

- A payment for the above Activities will be payable upon receipt of an itemized complete invoice clearly detailing the COVID-19 IMPACT costs and the named Month(s) for which fee is requested. Please note that invoices will not be processed unless they reference the sponsor name, Protocol number, Investigator name, and Institution number.
- Institution/Investigator become eligible from payments from March 2020 and can claim for these months retrospectively.
- Platba za výše uvedené Činnosti bude uhrazena po doručení úplné položkové faktury, v níž budou přehledně uvedeny náklady v důsledku DOPADU COVID-19 a měsíc(e), za nějž (něž) je platba požadována. Upozorňujeme, že faktury nebudou zpracovány, nebudou-li obsahovat odkaz na název Zadavatele, číslo Protokolu, jméno Zkoušejícího a číslo Poskytovatele.
- Nárok na platby vznikl Poskytovateli/Zkoušejícímu v březnu 2020 a mohou je za tyto měsíce uplatňovat zpětně.

➤ **ACTIVITY Visit Payments/Missed Visits where procedures are completed later**

If a Trial Subject visit is missed, however Institution, in accordance with Biogen instructions, subsequently performs procedures that were scheduled to be conducted at the missed visit at the earliest feasible in-person visit, with effect from 01 March 2020 CRO will pay Payee for the full amount of the missed visit [at the “without infusion” rate] in accordance with the

➤ **ČINNOST: Platby za návštěvy/vynechané návštěvy, kdy byly úkony provedeny později**

Jestliže dojde k vynechání návštěvy Subjektu klinického hodnocení, avšak Poskyvatel v souladu s pokyny společnosti Biogen provede úkony, jež byly plánovány na vynechanou návštěvu, následně při první možné osobní návštěvě, CRO s účinností od 1. března 2020 Příjemci plateb uhradí plnou částku za vynechanou návštěvu [v sazbě „bez infuze“] v souladu se Smlouvou.

Agreement.

If a Trial Subject visit is missed, however Institution, in accordance with Biogen instructions, subsequently performs procedures that were scheduled to be conducted at the missed visit at the earliest feasible in-person visit, Payee must invoice CRO for the amount of the missed visit at the ["without infusion"] rate listed in the Agreement for the applicable visit. For avoidance of doubt, if the only procedure(s) performed at the earliest feasible in-person visit are separately invoiceable as a conditional procedure under the Agreement, Payee will invoice only for such procedure(s).

Invoice must clearly detail the costs as related to Covid-19. Invoices must contain the Trial Subject number/unique identifier and applicable visit number in order for payment to be issued. The in-person visit at which these procedures are performed will be paid in accordance with the Agreement and no additional action is required by Payee.

Jestliže dojde k vynechání návštěvy Subjektu klinického hodnocení, avšak Poskytovatel v souladu s pokyny společnosti Biogen provede úkony, jež byly plánovány na vynechanou návštěvu, následně při první možné osobní návštěvě, musí Příjemce plateb fakturovat CRO částku za vynechanou návštěvu v sazbě [„bez infuze“] uvedené ve Smlouvě za danou návštěvu. Aby se předešlo pochybnostem, pokud jsou na první možné osobní návštěvě prováděny pouze úkony fakturovatelné samostatně jako úkony prováděné podle potřeby podle této Smlouvy, bude Příjemce plateb fakturovat pouze tyto úkony.

Na faktuře musejí být přehledně uvedeny údaje související s COVID-19. Aby mohla být platba uskutečněna, musejí faktury uvádět číslo/jedinečný identifikační kód Subjektu klinického hodnocení a číslo příslušné návštěvy. Osobní návštěva, na níž se tyto úkony provádějí, bude uhrazena v souladu se Smlouvou a od Příjemce plateb nejsou požadovány žádné další kroky.

➤ **ACTIVITY Remote Monitoring Visits Fees**

As there is restricted access to the Institution due to the COVID-19 pandemic, the Site Monitor is unable to visit the Institution in person to conduct a Monitoring Visit. The Institution/PI has agreed that the Monitoring visit may be conducted remotely by the Site Monitor.

In order to facilitate the Remote Monitoring Visit, with effect from 01 March 2020, Biogen has agreed to cover the costs of these visits up to a maximum of six (6) months or until the restriction on access to the Institution has been lifted, whichever is the shorter, as they are not included within the original Clinical Trial Agreement budget.

➤ **ČINNOST: Platby za monitorovací návštěvy prováděné na dálku**

Vzhledem k tomu, že přístup do zdravotnického zařízení je v důsledku pandemie COVID-19 omezen, nemůže Monitor centra docházet do zdravotnického zařízení k provedení Monitorovacích návštěv osobně. Poskytovatel/Hlavní zkoušející souhlasili s tím, že Monitor centra může Monitorovací návštěvu provést na dálku.

K usnadnění Monitorovací návštěvy prováděné na dálku se společnost Biogen s účinností od 1. března 2020 zavázala hradit náklady na tyto návštěvy až po dobu šesti (6) měsíců nebo do doby, než bude zrušeno omezení přístupu do zdravotnického zařízení, podle toho, co nastane dříve, protože tyto náklady nejsou do původního rozpočtu

Smlouvy o klinickém hodnocení zahrnutý.

A payment of [redacted] [which includes overhead] per remote monitoring visit will be payable within 30 days from the date of issue of original invoice and any other appropriate documentation. This fee is not applicable for co-monitoring, training purposes or site rescue efforts.

Invoice must clearly detail the costs as related to Covid-19. Please note that invoices will not be processed unless they reference the sponsor name, Protocol number, Investigator name, and Institution number.

P. ADDITIONAL APPLICABLE FEE(S)

Amendment Fee:

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 [redacted]. 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.

3. MISCELLANEOUS

- 3.1 The Amendment No. 2 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.2 and the CTA, the terms of this Amendment No.2 shall prevail.
- 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,

Platba ve výši [redacted] [včetně režijních nákladů] za monitorovací návštěvu na dálku bude splatná 30 dní od vystavení prvopisu faktury a další příslušné dokumentace. Tato platba se nevztahuje na společný monitoring, školicí účely ani na úsilí o zachování centra.

Na faktuře musejí být přehledně uvedeny údaje související s COVID-19. Upozorňujeme, že faktury nebudou zpracovány, nebudou-li obsahovat odkaz na název Zadavatele, číslo Protokolu, jméno Zkoušejícího a číslo Poskytovatele.

P PŘÍPADNÉ DALŠÍ POPLATKY

Poplatek za dodatek:

Bude-li Stranami uzavřen dodatek ke Smlouvě, zavazuje se Biogen a/nebo CRO uhradit poplatek za sjednání dodatku ke smlouvě ve výši [redacted] 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.

3. RŮZNÉ

- 3.1 Tento dodatek č.2 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.2 a Smlouvou mají přednost podmínky tohoto dodatku č. 2.
- 3.2 Veškerá ustanovení Smlouvy lze dále měnit nebo upravovat pouze písemně v souladu s čl. 13 písm. e) Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem,

no modification or variation of the CTA will be valid if made by email.

žádná změna nebo úprava Smlouvy provedená e-mailem nebude považována za platnou.

3.3 This Amendment No. 2 may be executed in four (4) counterparts each of which shall be an original but all of which together shall constitute one Amendment.

3.3 Tento dodatek č. 2 bude vyhotoven ve čtyřech (4) stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál a všechny společně budou představovat jeden a tentýž dodatek.

3.4 No Party has relied upon any statement, representation, warranty, understanding, undertaking, promise or assurance in entering into this Amendment No. 2 and no warranties, representations, covenants or guarantees express or implied are given, made or renewed by entering into this Amendment No.1.

3.4 Při uzavírání tohoto dodatku č. 2 se Smluvní strany nespolehlaly na žádná prohlášení, vyjádření, ujištění, dohody, závazky, přísliby či záruky, a uzavřením tohoto dodatku č. 2 nejsou poskytována, činěna ani obnovována žádná ujištění, prohlášení, závazky nebo záruky, ať už výslovné, či mlčky předpokládané.

4. GOVERNING LAW AND JURISDICTION

4. ROZHODNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PŘÍSLUŠNOST

The Amendment No. 2 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.

Tento dodatek č. 2 se bude řídit zákony České republiky a bude vykládán v souladu s nimi. Tento dodatek č. 2 byl vyhotoven v českém jazykovém znění a v anglickém jazykovém znění, přičemž přednost má české jazykové znění.

This Amendment No, 2 will be published in accordance with the terms of the Agreement.

Tento dodatek č. 2 bude uveřejněn v souladu se zněním Smlouvy.

The estimated value of financial payment CZK 7,410.723.00.

Odhadovaná předpokládaná hodnota plnění 7,410.723,00 Kč.

THIS AMENDMENT No. 2 has been executed by or on behalf of the Parties through their duly authorized representatives on the Effective date.

TENTO DODATEK č. 2 byl uzavřen Smluvními stranami nebo jejich řádně oprávněnými zástupci k Datu účinnosti.

BIOGEN IDEC RESEARCH LIMITED

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: _____

Title: / Funkce: Authorized Signatory/ Oprávněná podepisující osoba

Date: / Datum: 26. 4. 2021

INSTITUTION/ POSKYTOVATEL

By: / Podpis: _____

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

Title: / Funkce: Director/Ředitel

Date: / Datum: 17. 5. 2021

INVESTIGATOR/ ZKOUŠEJÍCÍ

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: 

Title: / Funkce: Investigator/Zkoušející

Date: / Datum: 13. 5. 2021

Party to the Agreement for payment purposes only / Smluvní strana této Smlouvy pouze pro účely plateb
CRO - IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno:

Title: / Funkce:

Date: / Datum: 4. 5. 2021