

AMENDMENT AGREEMENT No. 1**SMLUVNÍ DODATEK č. 1**

THIS AMENDMENT No. 1 is made effective as of the date of last signature and publishing in the Agreements Register (the "**Effective Date**").

TENTO DODATEK č. 1 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 17 December 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. 252LH301 entitled "Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

(A) Na základě smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené dne 17. prosince 2018 mezi společností Biogen, Poskytovatelem, Zkoušejícím a CRO (dále „**Smlouva**“) společnost Biogen pověřila Poskytovatele a Zkoušejícího prováděním klinického hodnocení u Poskytovatele podle protokolu č. 252LH301 s názvem

Parallel-Group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous BIIB093 (Glibenclamide) for Severe Cerebral Edema following Large Hemispheric Infarction" (the "Trial")

„Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické klinické hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami hodnotící účinnost a bezpečnost intravenózně podávaného přípravku BIIB093 (glibenklamid) u závažného cerebrálního edému po rozsáhlém hemisferálním infarktu“ (dále „**Klinické hodnocení**“) u Poskytovatele.

(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. 1.

(B) Společnost Biogen, Zkoušející, Poskytovatel a CRO souhlasí se změnou některých podmínek Smlouvy, jak je popsáno v tomto dodatku 1 a v souladu s jeho podmínkami.

IN CONSIDERATION of the mutual promises contained in this Amendment No. 1, the parties hereby **AGREE AS FOLLOWS**:

JAKO PROTIPLNĚNÍ za vzájemné přísliby v tomto dodatku č. 1 se Smluvní strany dohodly **NA NÁSLEDUJÍCÍM ZNĚNÍ**:

1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

1.1 All capitalized terms used but not defined in this Amendment No. 1 shall bear the meaning accorded to them in the CTA.

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.

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.

2. AMENDMENTS TO THE CTA

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 Institution/Investigator accordingly. The Activities outlined will be covered and

1. DEFINICE A VÝKLAD

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.

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.

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.

2. DODATKY KE SMLOUVĚ

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 Poskytovateli/Zkoušejícímu. Uvedené Činnosti budou do úhrad úkonů zahrnuty na podporu

reimbursed in support of the Study continuity, Trial Subject safety and data integrity.

kontinuity Studie, bezpečnosti Subjektů klinického hodnocení a úplnosti údajů.

In addition, Biogen has agreed to reimburse the Institution a monthly Screening and Retention fee as described below.

Dále Biogen souhlasí uhradit Zkoušejícímu měsíční Poplatek za výběr a uchování subjektů v databázi jak je popsáno níže.

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

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

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

M. COVID-19 Fees:

M. Platby v souvislosti s COVID-19:

➤ COVID-19 Impact Fee

➤ Platba za činnosti v důsledku dopadu COVID-19

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:

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:

- Additional safety assessments and AE management due to COVID-19
- Managing increased communication with study participants, IRB and Sponsor
- Re-launch of the study including study staff training per Sponsor mitigations
- IMP Storage Management

- Dodatečné hodnocení bezpečnosti a zvládnání nežádoucích příhod v důsledku COVID-19
- Zajišťování většího objemu komunikace s účastníky klinického hodnocení, EK a Zadavatelem
- Opětovné zahájení klinického hodnocení, včetně školení studijního personálu na základě požadavků Zadavatele ke zmírnění dopadu pandemie
- Zajišťování uchovávání HLP

The rates in the table below are non-negotiable and has taken into account enrolment and pre-screening activity: / Sazby v následující tabulce jsou pevně stanoveny a nemohou být předmětem jednání a zahrnují náklady na zařazení a před screeningové aktivity:

Activity / Činnost	Amount per month / Měsíční částka	Details required on invoice / Požadované údaje na faktuře
--------------------	-----------------------------------	---

<p>Additional Activities caused by COVID-19 IMPACT / Další činnosti nutné v důsledku DOPADU COVID-19</p>	<p>CZK / Kč</p> <p>██████████</p>	<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
--	--	--

- A payment for the above Activities will be payable upon receipt of an itemized complete invoice clearly detailing the COVID-19 IMPACT costs. Please note that invoices will not be processed unless they reference the sponsor name, Protocol number, Investigator name, and Institution number.
- Platba za výše uvedené Činnosti bude uhrazena po doručení úplné položkové faktury, v níž budou přehledně uvedeny náklady v důsledku DOPADU COVID-19. Upozorňujeme, že faktury nebudou zpracovány, nebudou-li obsahovat odkaz na název Zadavatele, číslo Protokolu, jméno Zkoušejícího a číslo Poskytovatele.

2.2. With effect from the Effective Date a new Section **N. Screening and Retention Fee** shall be added in the Schedule A – BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE, as follows:

2.2. S účinností od Data účinnosti bude do **Přílohy A – Rozpočet a rozpis plateb** doplněn nový Článek **N. „Poplatek za výběr a uchování pacienta v databázi“** v tomto znění:

N. Screening and Retention Fee

N. Poplatek za výběr a uchování subjektů v databázi

A monthly Screening and Retention Fee of ██████████ to reimburse the recruitment and retention of Subjects after normal business hours will be made to Payee each month upon receipt of invoice and any other appropriate documentation. Invoice must contain the date of services provided. Any screening and retention activity reimbursement in excess of this maximum must be previously approved by Biogen in writing.

Měsíční Poplatek za výběr a uchování pacienta v databázi ve výši ██████████ k úhradě výběru a uchování subjektů v databázi po běžné pracovní době bude příjemci proveden každý měsíc po obdržení faktury a jakékoli další příslušné dokumentace. Faktura musí obsahovat datum poskytovaných služeb. Jakákoli úhrada poplatku za výběr a uchování subjektů v databázi, který přesahuje toto maximum, musí být předem schválena společností Biogen písemně.

3. MISCELLANEOUS

3. RŮZNÉ

3.1 The Amendment No.1 contained herein is to be considered as an integral part of the CTA. For the

3.1 Tento dodatek č. 1 je nedílnou součástí Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem, veškerá ustanovení

The estimated value of financial
payment CZK 1,454,090.00.

Odhadovaná předpokládaná hodnota
plnění 1.454.090,00 Kč.

THIS AMENDMENT No. 1 has been executed
by or on behalf of the Parties through their duly
authorized representatives on the Effective
date.

TENTO DODATEK č. 1 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: 21. 5. 2021

INVESTIGATOR/ ZKOUŠEJÍCÍ

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: _____

Title: / Funkce: Investigator/Zkoušející

Date: / Datum: 18. 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