

THIS AMENDMENT AGREEMENT 2

is made effective as of the date of last signature (the **"Effective Date"**).

"BETWEEN":

- (1) **Biogen Idec Research Limited** located at: Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom ("**Biogen**");
- (2) **Nemocnicí Jihlava, příspěvková organizace**, located at Vrchlického 4630/59, 586 33 Jihlava, Czech Republic, Identification Number: 000 90 638, Tax Identification Number: CZ000 90 638, represented by MUDr. Lukáš Velev, MHA, Director (the "**Institution**");
- (3) [REDACTED], located at U [REDACTED], Czech Republic (the "**Investigator**"); and
- (4) **IQVIA RDS Czech Republic, s.r.o.** with offices located at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 – Karlín, Czech Republic, Identification Number: 247 68 651, Tax Identification Number: CZ247 68 651, acting on the basis of Power of Attorney dated July 6, 2017. ("**CRO**")

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

WHEREAS:

- (A) Pursuant to a clinical trial agreement dated 05 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 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 30 September 2019.

TENTO SMLUVNÍ DODATEK Č. 2

nabývá účinnosti k datu posledního podpisu ("**Datum účinnosti**").

„MEZI“:

- (1) **Biogen Idec Research Limited** se sídlem: Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené království (dále "**Biogen**");
- (2) **Nemocnicí Jihlava, příspěvková organizace**, se sídlem na adrese Vrchlického 4630/59, 586 33 Jihlava, Česká republika, IČO: 000 90 638, DIČ: CZ000 90 638, zastoupenou MUDr. Lukášem Velevem, MHA, ředitelem (dále "**Zdravotnické zařízení**");
- (3) [REDACTED], se sídlem na adrese [REDACTED], Česká republika (dále "**Zkoušející**") a
- (4) společností **IQVIA RDS Czech Republic, s.r.o.**, se sídlem Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651, jednající na základě plné moci ze dne 6. července 2017 (dále "**CRO**")

(společně dále "**Smluvní strany**" nebo jednotlivě "**Smluvní strana**").

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

- (A) Na základě smlouvy o klinickém hodnocení uzavřené 5. ledna 2018 mezi společností Biogen, Zdravotnickým zařízením, Zkoušejícím a CRO (dále "**Smlouva**") společnost Biogen pověřila Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího prováděním klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení podle protokolu č. 215MS202 s názvem „Randomizované multicentrické 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 30. září 2019.

- | | |
|--|---|
| <p>(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 Agreement 2.</p> <p>(C) The Parties agree that any such Services as may have been rendered to all the subjects in the interim period between [e.g. the date that Biogen agreed to make the payments] and the execution of this Amendment, are herewith ratified, and the terms and conditions of the Agreement shall apply thereto.</p> <p>(D) This Amendment becomes binding at the date of signature by the last party to this Amendment (the Effective Date) and shall continue until the due completion of the Trial unless terminated earlier by the written agreement of the parties or under the other provisions stated in CTA in section 10</p> | <p>(B) Společnost Biogen, Zkoušející, Zdravotnické zařízení a CRO souhlasí se změnou některých podmínek Smlouvy, jak je popsáno v tomto Smluvním dodatku 2 a v souladu s jeho podmínkami.</p> <p>(C) Smluvní strany se dohodly, že pokud byly všem subjektům v období mezi [např. datem schválení plateb společností Biogen] a uzavřením tohoto Dodatku poskytovány nějaké Služby, jsou tímto schváleny a vztahují se na ně podmínky Smlouvy.</p> <p>(D) Tento dodatek nabývá platnosti dnem jejího podpisu poslední ze stran tohoto dodatku (dále jen „Datum platnosti“) a účinnosti dnem zveřejnění v registru smluv a zůstává v účinnosti až do řádného ukončení Klinického hodnocení, pokud nebude ukončena dříve písemnou dohodou stran nebo podle ostatních ustanovení uvedených ve Smlouvě o klinickém hodnocení v sekci 10.</p> |
|--|---|

IN CONSIDERATION of the mutual promises contained in this Amendment Agreement 2, the parties hereby **AGREE AS FOLLOWS:**

PO ZVÁŽENÍ vzájemného protiplnění v tomto Smluvním dodatku 2 se Smluvní strany **DOHODLY NA NÁSLEDUJÍCÍM ZNĚNÍ:**

- | | |
|---|---|
| <p>1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION</p> <p>1.1 All capitalised terms used but not defined in this Amendment Agreement 2 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 Agreement 2 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 Agreement 2 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 Smluvním dodatku č. 2, 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 Smluvním dodatku č. 2 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 Smluvního dodatku 2 a případných dalších změn v budoucnu.</p> |
|---|---|

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

- 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 P “COVID-19 Fees”** shall be added in the **Schedule A - Budget and Payment Schedule**, as follows:

P. 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 and for a maximum six (6) month period, Biogen agrees to pay the Institution/Investigator a monthly 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

2. DODATKY KE SMLOUVĚ

V důsledku dopadů pandemie COVID-19, které mohou Zdravotnickému zařízení, Zkoušejícímu a Personálu Zdravotnického zařízení 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 Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu. Uvedené Činnosti budou do úhrad úkonů zahrnuty na podporu kontinuity Studie, bezpečnosti Subjektů klinického hodnocení a úplnosti údajů.

- 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 P „Platby v souvislosti s COVID-19“** v tomto znění:

P. Platby v souvislosti s COVID-19:

➤ **Platba za činnosti v důsledku dopadu COVID-19**

V důsledku dopadu COVID-19 se uznává, že Zdravotnické zařízení, Zkoušející a Personál Místa provádění klinického hodnocení možná budou muset provádět administrativní úkoly navíc a plnit další požadavky na Zdravotnické zařízení, které nebylo možné před propuknutím COVID-19 předvídat. S účinností od 1. března 2020 a po dobu maximálně šesti (6) měsíců se proto společnost Biogen zavazuje vyplácet Zdravotnickému zařízení/Zkoušejícímu měsíční 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

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

Společnost Biogen má právo dle vlastního uvážení kdykoli s okamžitou platností ukončit Platby kompenzující DOPAD COVID-19 dříve než po uplynutí šesti (6) měsíců na základě písemného oznámení zaslaného Zdravotnickému zařízení/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 [REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Sponsor name / Název Zadavatele• Protocol number / Číslo Protokolu• Investigator name / Jméno Zkoušejícího• Institution name & number. / Název a číslo Zdravotnického zařízení.• Identify costs as COVID-19 IMPACT payments / Označte náklady jako platby v důsledku DOPADU COVID-19• Named Month(s) for which fee is requested / Uveďte 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.
- 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 Zdravotnického zařízení.
- Institution/Investigator become eligible from payments from March 2020 and can claim for these months retrospectively.
- Nárok na platby vznikl Zdravotnickému zařízení/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 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.

➤ **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

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

Jestliže dojde k vynechání návštěvy Subjektu klinického hodnocení, avšak Zdravotnické zařízení 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.

Jestliže dojde k vynechání návštěvy Subjektu klinického hodnocení, avšak Zdravotnické zařízení 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.

➤ **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

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.

A payment of [REDACTED] per remote monitoring visit will be made upon receipt 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.

3. MISCELLANEOUS

3.1 The Amendment Agreement 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 Agreement 2 and the CTA, the terms of this Amendment Agreement 2 shall prevail.

3.2 No provision of this Amendment Agreement 2 will be modified or varied without the written consent, properly executed, of the Parties. For the avoidance of doubt, no modification or variation of this Amendment

osobně. Zdravotnické zařízení/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 zahrnuty.

Platba ve výši [REDACTED] za monitorovací návštěvu na dálku bude uhrazena po obdržení 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 Zdravotnického zařízení.

3. RÚZNÉ

3.1 Smluvní dodatek č. 2 obsažený v tomto ujednání je považován za nedílnou součást Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem, zůstává Smlouva i nadále v plném rozsahu platná a účinná s výjimkou ustanovení výslovně změněných v tomto Dodatku. V případě jakéhokoli rozporu mezi podmínkami tohoto Smluvního dodatku č. 2 a Smlouvou mají přednost podmínky tohoto Smluvního dodatku č. 2.

3.2 Ustanovení tohoto Smluvního dodatku č. 2 lze měnit nebo upravovat pouze na základě písemného a řádně podepsaného souhlasu Smluvních stran. Aby se předešlo pochybnostem, žádná změna nebo úprava tohoto

Agreement 2 will be valid if made by email.

Smluvního dodatku č. 2 provedená e-mailem nebude považována za platnou.

3.3 This Amendment Agreement 2 may be executed in any number of counterparts each of which shall be an original but all of which together shall constitute one Amendment Agreement.

3.3 Tento Smluvní dodatek č. 2 lze vyhotovit v libovolném počtu stejnopisů, z nichž každý bude považován za originál a všechny společně budou představovat jeden a tentýž Smluvní dodatek.

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

3.4 Při uzavírání tohoto Smluvního dodatku č. 2 se Smluvní strany nespolehaly na žádná prohlášení, vyjádření, ujištění, dohody, závazky, přísliby či záruky a uzavřením tohoto Smluvního 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 Agreement 2 shall be governed and construed in accordance with the laws of the Czech Republic.

Tento Smluvní dodatek č. 2 se bude řídit zákony České republiky a bude vykládán v souladu s nimi.

THIS AMENDMENT AGREEMENT 2 has been executed by or on behalf of the Parties through their duly authorised representatives on the Effective date.

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

Biogen Idec Research Limited

Signed by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney, for and on behalf of BIOGEN /
Podepsáno společností IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., na základě plné moci v zastoupení BIOGEN

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: _____

Title: / Funkce: _____

Date: / Datum: _____

Institution / Zdravotnické zařízení

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Title: / Funkce: Director / Ředitel

Date: / Datum: _____

Investigator / Zkoušející

By: / Podpis: _____

Name: / Jméno: [REDACTED]

Title: / Funkce: Investigator / Zkoušející

Date: / Datum: _____

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: _____