

AMENDMENT #1 TO CLINICAL STUDY AGREEMENT

This Amendment (the "**Amendment**") to the Clinical Study Agreement, dated (the "**Agreement**"), for the clinical study (the "**Study**") sponsored by Ipsen Innovation having its registered place of business at 5 avenue du Canada, Zone Industrielle de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis Cedex, France (the "**Sponsor**"), conducted in accordance with the protocol D-FR-10200-001, "An integrated phase I/II, multicentre, double-blind, randomised, Dysport and placebo-controlled, dose escalation and dose-finding study to evaluate the safety and efficacy of IPN10200 in the treatment of adult upper limb spasticity" and any amendments thereto (the "**Protocol**"), is made by and between:

Vseobecna fakultni nemocnice v Praze**(General University Hospital in Prague),**

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Czech Republic, IN: 00064165, TIN: CZ00064165, state allowance organization established by the Ministry of Health without obligation to register into the Business Register, represented by [REDACTED],

Hospital director (the "**Institution**")

and

[REDACTED], with the clinical study location at the address: Vseobecna fakultni nemocnice v Praze (General University Hospital in Prague), Neurologicka klinika (Department of Neurology), Katerinska 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic (the "**Investigator**")

and

PSI CRO Czech Republic s.r.o.,

V Parku 2343/24, 148 00 Prague, Czech Republic, IN: 281 96 775 ("**PSI**")

PREAMBLE:**DODATEK #1 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ**

Tento Dodatek (dále jen „**Dodatek**“) ke Smlouvě o klinickém hodnocení s datem (dále jen „**Smlouva**“) ke klinické studii zadané Ipsen Innovation se sídlem 5 avenue du Canada, Zone Industrielle de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis Cedex, Francie (dále jen „**Zadavatel**“) prováděné v souladu s Protokolem D-FR-10200-001 (dále jen „**Protokol**“) s názvem: „Multicentrická dvojité zaslepená randomizovaná studie integrované fáze I/II, kontrolovaná lékem Dysport a placebem se zvyšováním dávky a stanovením optimální dávky pro zhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku IPN10200 v léčbě spasticity horních končetin u dospělých“ a všemi jeho dodatky (dále jen „**Studie**“) se uzavírá mezi:

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká republika, IČ: 00064165, DIČ: CZ00064165, státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví, bez povinnosti zápisu do obchodního rejstříku, zastoupená [REDACTED], na základě plné moci ze dne 7.6.2019 (dále jen „**Zdravotnické zařízení**“)

a

[REDACTED], s místem provádění klinického hodnocení na adrese Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Neurologická klinika, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Česká republika (dále jen „**Zkoušející**“)

a

PSI CRO Czech Republic s. r. o.,

V Parku 2343/24, 148 00 Praha, Česká republika, IČO: 281 96 775, (dále jen „**PSI**“)

PREAMBULE:

WHEREAS, the parties wish to revise the Annex to the Financial Arrangements, Attachment 2 to the Agreement (the “**Annex to the Financial Arrangements**”) in order to introduce changes resulting from Study Protocol version 3.1, CZE-3.0, dated 06 July 2022 (“**Protocol Amendment**”);

WHEREAS, the parties agree that for the purposes of efficient payment administration they will completely replace the contents of the Annex to the Financial Arrangements with the relevant updated contents;

WHEREAS, in order to so replace the contents of the Annex to the Financial Arrangements, the parties have agreed to enter into this Amendment.

NOW, THEREFORE, in consideration of the terms and conditions set forth herein, the parties agree as follows:

1. The Annex to the Financial Arrangements shall be replaced in its entirety by the revised Annex to the Financial Arrangements as attached to this Amendment.
2. This Amendment shall be considered effective as of the date of its publication in the Contract Register.
3. The parties agree that all activities performed by the Institution for the conduct of the Study under the Agreement after the date of the Protocol Amendment’s regulatory approval, i.e. 20 July 2022, shall be paid in accordance with the revised Annex to the Financial Arrangement as attached to this Amendment.
4. The parties acknowledge that Act No. 340/2015 Coll., on the Contract Register, as amended, obliges the parties to publish this Amendment in the Contract Register. In order to fulfil this legal obligation by the Institution, PSI shall prepare a machine-readable electronic format of this Agreement which will blind out all information excluded from publication and send it to the Institution for publication, not later than as of the date of the signing of this Amendment. Once the Institution publishes the Agreement, the Institution

PSI Template, General, 18NOV2020

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si strany přejí revidovat Přílohu k Finančním ujednáním stanoveným v Příloze 2 ke Smlouvě (dále jen „**Příloha k Finančním ujednáním**“) za účelem zavedení změn vycházejících z Protokolu studie, verze 3.1, CZE-3.0 ze dne 6. července 2022 (dále jen „**Dodatek k Protokolu**“);

VZHLEDEM K TOMU, ŽE strany souhlasí s tím, že za účelem efektivní úhrady plateb zcela nahradí obsah Přílohy k finančním ujednáním relevantním aktualizovaným obsahem;

VZHLEDEM K TOMU, ŽE strany souhlasí s uzavřením tohoto Dodatku za účelem nahrazení obsahu Přílohy k Finančním ujednáním;

SE NYNÍ PROTO strany při zvážení podmínek stanovených tímto Dodatkem dohodly následovně:

1. Příloha k Finančním ujednáním bude zcela nahrazena revidovanou Přílohou k Finančním ujednáním připojenou k tomuto Dodatku.
2. Tento Dodatek nabývá účinnosti ke dni jeho uveřejnění v registru smluv.
3. Smluvní strany souhlasí, že veškeré služby prováděné Zdravotnickým zařízením pro účely provedení Studie po datu schválení Dodatku Protokolu ze strany regulačních orgánů, tj. ke dni 20. července 2022 se budou řídit revidovanou Přílohou k finančním ujednáním, která je připojena k tomuto Dodatku.
4. Smluvní strany berou na vědomí, že v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, v platném znění, jsou povinny tento Dodatek uveřejnit v registru smluv. Aby byla tato zákonná povinnost ze strany Zdravotnického zařízení splněna, PSI připraví strojově čitelnou verzi této Smlouvy se znečitelněnými veškerými informacemi, které jsou vyloučeny z uveřejnění, a zašle ji Zdravotnickému zařízení k uveřejnění nejpozději do dne podpisu tohoto Dodatku. Jakmile Zdravotnické zařízení Smlouvu uveřejní, bude o tom PSI

2/11

shall inform PSI of the publication via the PSI data box with identifier: **gw5vnbb** and by email sent to:

[REDACTED]

5. Capitalized terms used but not re-defined in this Amendment shall have the same meaning as they have in the Agreement.

6. This Amendment is executed in three (3) originals, one for each party.

7. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms of the Agreement shall remain in full force and effect.

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW]

informovat prostřednictvím datové schránky PSI s identifikátorem: **gw5vnbb** a emailem zaslaným na adresu: [REDACTED].

5. Výrazy s velkým počátečním písmenem použité v tomto Dodatku, které však nejsou redefinovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.

6. Tento Dodatek byl vypracován ve třech (3) vyhotoveních, z nichž každá strana obdrží jedno.

7. Tento Dodatek je součástí Smlouvy jako její příloha. S výjimkou ustanovení tohoto Dodatku zůstávají v plné platnosti veškeré podmínky stanovené Smlouvou.

[NÁSLEDUJE PODPISOVÁ STRANA]

By signing below, each party hereby accepts and agrees to the above terms and conditions.

Svým níže uvedeným podpisem každá smluvní strana přijímá výše uvedené podmínky a souhlasí s nimi.

The Institution/Zdravotnické zařízení: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (General University Hospital Prague)

Name/Jméno:

Title/Pozice:

Dated/Datum:

The Investigator/Zkoušející:

Name/Jméno:

Title/Pozice: Hlavní zkoušející

Dated/Datum:

PSI: PSI CRO Czech Republic s.r.o.

Name/Jméno:

Title/Pozice:

Dated/Datum:

Name/Jméno:

Title/Pozice:

Dated/Datum:

Annex 1

Fee Schedule

This Annex defines the compensation to be paid under the Agreement.

The column "Invoice initiated by" indicates if the payment of the particular fee will be initiated by PSI via a Semi-Annual Overview or by the Institution via an invoice.

1. Per Visit Fees

The per visit fees shall be calculated in accordance with the below table based on (i) the number of Study subjects and (ii) the number of visits performed and completed CRF sections and verified by a PSI monitor with respect to these Study subjects in compliance with the Agreement.

Příloha 1

Přehled plateb

Tato Příloha definuje odměnu, která má být vyplacena dle této Smlouvy.

Sloupec označený „Faktura iniciovaná kým“ udává, zda bude platba konkrétního poplatku iniciována ze strany PSI prostřednictvím Pololetního přehledu nebo ze strany Zdravotnického zařízení prostřednictvím faktury.

1. Poplatky za jednotlivé návštěvy

Poplatky za jednotlivé návštěvy budou vypočítávány podle níže uvedené tabulky na základě (i) počtu Subjektů hodnocení a (ii) počtu absolvovaných návštěv a vyplněných oddílů CRF ověřených monitorem PSI s ohledem na tyto Subjekty hodnocení v souladu se Smlouvou.

[illegible]

2.Dodatečné procedurální poplatky

Dále budou vedle poplatků za individuální návštěvy v závislosti na provedení hrazeny níže uvedené neplánované a/nebo dodatečné procedury nebo návštěvy.

[illegible]

3. Neúspěšný screening subjektu hodnocení

Screen Failure Payment: A Screen Failure shall be defined as a Study subject who has signed an Informed Consent Form but could not be included in the Study under the inclusion/exclusion criteria or for other reasons.

Platba za neúspěšný screening subjektu
hodnocení: Neúspěšný screening subjektu
hodnocení je definován jako Subjekt hodnocení,
který podepíše Informovaný souhlas, avšak dle
kritérií pro ne/zařazení nebo z jiných důvodů jej
není možné zařadit do Studie.

Screen Failures will be reimbursed the cost of the performed procedures per Table 2.2 above.

U Neúspěšných screeningů subjektů hodnocení budou uhrazeny náklady provedených procedur dle Tabulky 2.2 výše.

4. Patient Travel Reimbursement

Study Subject Travel, Lodging and Meal Reimbursement: Reasonable travel, lodging and meal expenses incurred by Study subjects, where applicable as per the ICF and local regulations, shall be reimbursed. Evidence of costs and mode of transport, such as bus and train or taxi receipts, or hotel reservation as well as other supporting documentation, must be attached to the Reimbursement Log indicating the patient number, the visit number and date, travel details, type of transport. The travel and meal reimbursement will be reimbursed by [REDACTED] in line with the Informed consent wording approved by Ethic Committees. In case the actual costs exceeded flat fee these costs will be reimbursed upon receipt of the applicable confirmative documentation (Study subjects' tickets, receipts and/or other supporting documents).

Reimbursement will not exceed following amounts per Study subject per visit without PSI's prior written approval:

- Travel costs using private car: fuel consumption and standard mileage [REDACTED] per km in accordance with local law
- Meal reimbursement: [REDACTED] per day for the Study subject and same amount for his/her caregiver
- Accommodation up to [REDACTED] in case of subsequent visits
- Rail ticket reimbursement: up to [REDACTED] per study visit day for Study subject and his/her caregiver

4. Úhrada cestovních výdajů pacientům

Hrazení cestovních výdajů, výdajů za ubytování a stravného Subjektům hodnocení: Odpovídající cestovní výdaje, výdaje za ubytování a stravné vynaložené Subjekty hodnocení budou v souladu s ICF a lokálními předpisy hrazeny. Doklady o výši výdajů a způsobu dopravy, jako jsou např. autobusové a vlakové jízdenky a účtenky z taxi či hotelové rezervace i další doklady, musí být připojeny k Deníku patientských náhrad a musí na nich být uvedeno číslo pacienta, číslo návštěvy a datum, podrobnosti cesty a způsob dopravy. Cestovní výdaje a stravné bude pacientům hrazeno částkou [REDACTED] v souladu se zněním Informovaného souhlasu schváleného Etickou komisí. V případě, že aktuální výdaje převyšují paušální částku, budou tyto výdaje uhrazeny po obdržení příslušných dokladů (jízdenky, účtenky a/nebo jiné doklady předložené Subjekty hodnocení).

Pacientské náhrady bez předchozího písemného souhlasu PSI nepřekročí níže uvedené částky:

- Cestovní náklady v případě použití vlastního auta: spotřeba paliva a standardní platba [REDACTED] za ujetý kilometr v souladu s platnými právními předpisy.
- Náklady na jídlo: až do výše [REDACTED] za jeden den pro Subjekt hodnocení a stejná částka pro jeho pečovatele
- Ubytování: až do výše [REDACTED] v případě studijních návštěv v několika po sobě jdoucích dnech
- Cestovní náklady při cestě vlakem: až do výše [REDACTED] za jeden den se studijní návštěvou pro Subjekt hodnocení a stejná částka pro jeho pečovatele

- Taxi reimbursement: up to [REDACTED] per study visit day

The payments to the Study subjects will be done by Scout Clinical vendor (this option is subject to signature of voluntary Scout Clinical Informed consent). In case the Study subject does not have a bank account or disagrees with Scout Clinical services the payment will be proceed in Institution cash desk. Institution will issue the invoice for such reimbursement accordingly.

Such agreed subject travel and other expenses reimbursement shall be invoiced by the Institution retroactively based on the participation of the Study subjects in the individual parts of the Study visit and based on the documentation sent by the Study monitor and approved by the Investigator. In such a case, the records of patient travel reimbursement shall be kept by the Investigator or, alternatively, by the Study coordinator, who shall subsequently provide them to the Study monitor. The Study subjects shall be reimbursed after payment of the issued invoice. Reimbursement of the Study subjects shall be performed at the cash desk of the Institution or transfered to the subject's bank account. Questions, if any, related to subject travel reimbursement shall be sent to [REDACTED]

Scout Clinical /PSI shall make the payments in CZK.

- Taxi: až do výše [REDACTED] za jeden den se studijní návštěvou.

Platby Subjektům hodnocení bude provádět společnost Scout Clinical (pro tuto možnost je nutný podpis dobrovolného Informovaného souhlasu s využitím služeb společnosti Scout Clinical). V případě, že Subjekt hodnocení nemá bankovní účet, nebo nesouhlasí s využitím služeb Scout Clinical, budou platby realizovány na pokladně Zdravotnického zařízení.

Tyto dohodnuté náhrady cestovních a jiných výloh Subjektů hodnocení zařazeným do studie budou fakturovány zpětně na základě účasti Subjektů hodnocení na jednotlivých částech studijní návštěvy zdravotnickým zařízením a na základě podkladů zaslaných monitorem studie a schválených zkoušejícím. Evidenci těchto cestovních nákladů zajišťuje hlavní zkoušející popř. studijní koordinátor a následně toto předá monitorovi studie. Náhrady budou Subjektům hodnocení vypláceny po úhradě vystavené faktury. K proplácení cestovních výloh pacientům dochází v pokladně zdravotnického zařízení nebo převodem na účet pacienta. Případné dotazy týkající se cestovních náhrad subjektů hodnocení budou zaslány na [REDACTED]

Scout Clinical/PSI budou platby provádět v Kč.

5. Administrative Fees

5.Administrativní poplatky

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	