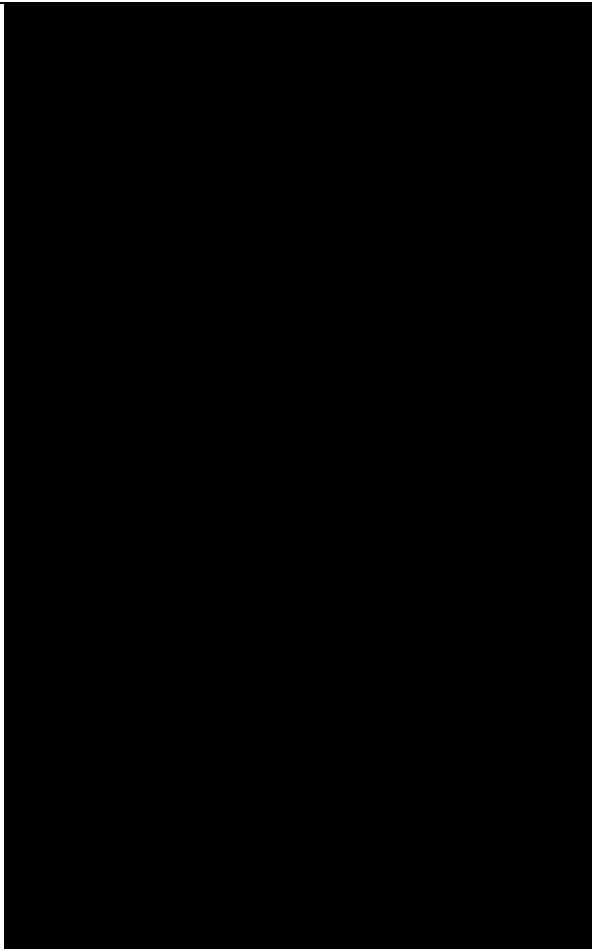
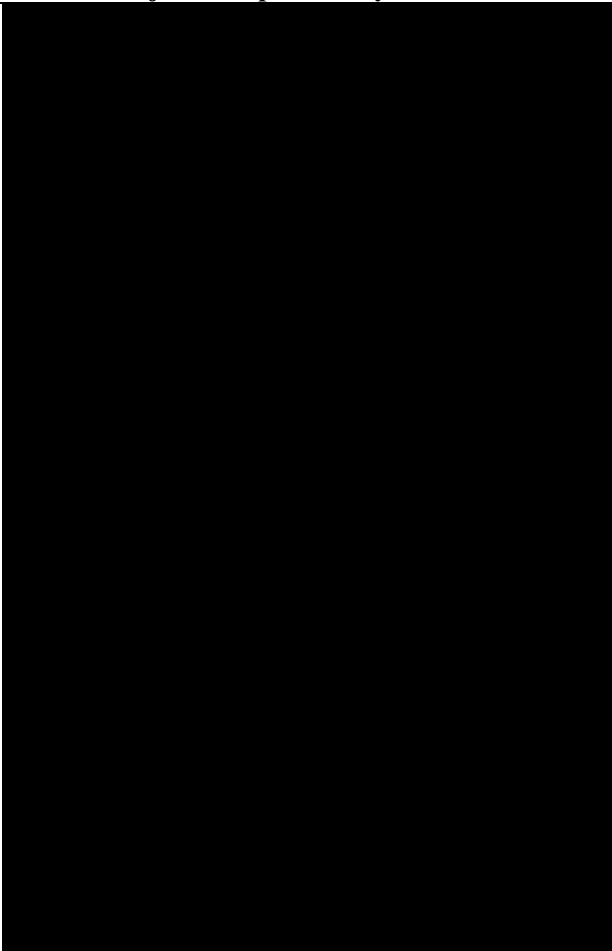


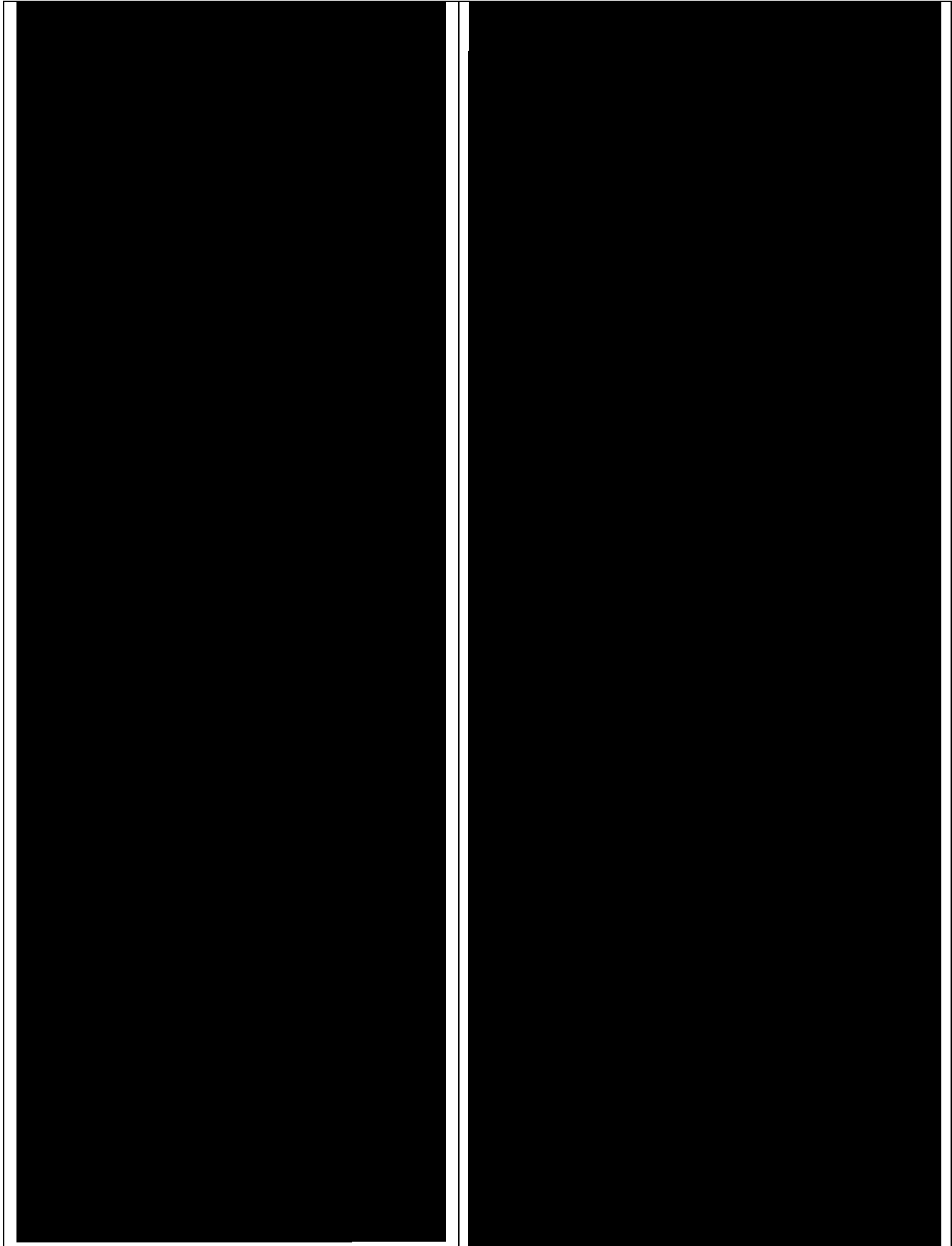
AMENDMENT # 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT	DODATEK č. 1 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ
<p>This Amendment # 1 (“<b>Amendment</b>”) to the Clinical Trial Agreement (“<b>Agreement</b>”), dated 19 September 2022 by and between <b>Thomayer University Hospital</b>, located at Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč, Czech Republic, Identification number: 00064190, Tax identification number: CZ00064190, state contributory organization established by the Ministry of Health of the Czech Republic, full text of foundation deed No. MZDR 17268-IV/2012, registered in Companies Registry by Municipal Court in Prague, Section PR, inlet 1043 represented by doc. MUDr. Zdeněk Beneš CSc., Director (the “<b>Institution</b>”); and [REDACTED] (the “<b>Investigator</b>”); and <b>IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.</b>, having a place of business at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax identification number: CZ24768651, represented by Ing. Eva Falbrová, Managing Director (“<b>IQVIA</b>”); and <b>Merck Healthcare KGaA</b>, having a place of business at Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Germany, Tax identification number: DE811850788 (“<b>Sponsor</b>”).</p> <p>is effective as of its publication in the Register of Agreements, but the parties agree to be bound by the rights and obligations arising from this Amendment from 13 April 2023 (hereinafter “<b>Effective Date</b>”) by and between Institution, Investigator, IQVIA and Sponsor.</p> <p>All capitalized terms used but not otherwise defined herein shall have the meaning set forth in the Agreement.</p>	<p>Tento dodatek č. 1 (dále jen „<b>Dodatek</b>“) ke smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen „<b>Smlouva</b>“) ze dne 19. září 2022 uzavřené mezi <b>Fakultní Thomayerova nemocnice</b>, se sídlem Vídeňská 800 140 59 Praha 4 – Krč, Česká republika, Identifikační číslo: 000 64 190, Daňové identifikační číslo: CZ00064190, státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v obchodním rejstříku u Městského soudu v Praze, oddíl Pr, vl. 1043, zastoupená doc. MUDr. Zdeněkem Benešem, CSc., ředitelem („<b>Zdravotnické zařízení</b>“); a [REDACTED] („<b>Zkoušející</b>“); a <b>IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.</b>, se sídlem Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 – Karlín, Česká republika, Identifikační číslo: 247 68 651, Daňové identifikační číslo: CZ24768651, zastoupená Ing. Evou Falbrovou, jednatelkou („<b>IQVIA</b>“); a <b>Merck Healthcare KGaA</b>, se sídlem Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Německo, Daňové identifikační číslo: DE811850788 („<b>Zadavatel</b>“)</p> <p>se uzavírá s účinností ode dne uveřejnění v registru smluv, avšak smluvní strany si přejí být úpravou práv a povinností obsaženou v tomto Dodatku vázány již od 13. dubna 2023 (dále jen „<b>Den účinnosti</b>“). mezi Zdravotnickým zařízením, Zkoušejícím, IQVIA a Zadavatelem.</p> <p>Výrazy psané s velkým počátečním písmenem, jež nejsou v tomto Dodatku definovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.</p>
<p><b>WHEREAS</b>, Sponsor, IQVIA Institution and Investigator entered into the Agreement, pursuant to which the parties agreed that Service Provider would provide services to the following clinical trial: <i>A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety.</i> sponsored by Merck Healthcare KGaA:</p>	<p><b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> Zadavatel, IQVIA Zdravotnické zařízení a Zkoušející uzavřeli Smlouvu, v níž se strany dohodly, že Zdravotnické zařízení bude poskytovat služby pro následující klinické hodnocení: <i>Multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, dvojité matoucí, aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami posuzující účinnost a bezpečnost evobrutinibu v porovnání s teriflunomidem u účastníků s relabující roztroušenou sklerózou.</i>, jehož zadavatelem je společnost Merck Healthcare KGaA:</p>

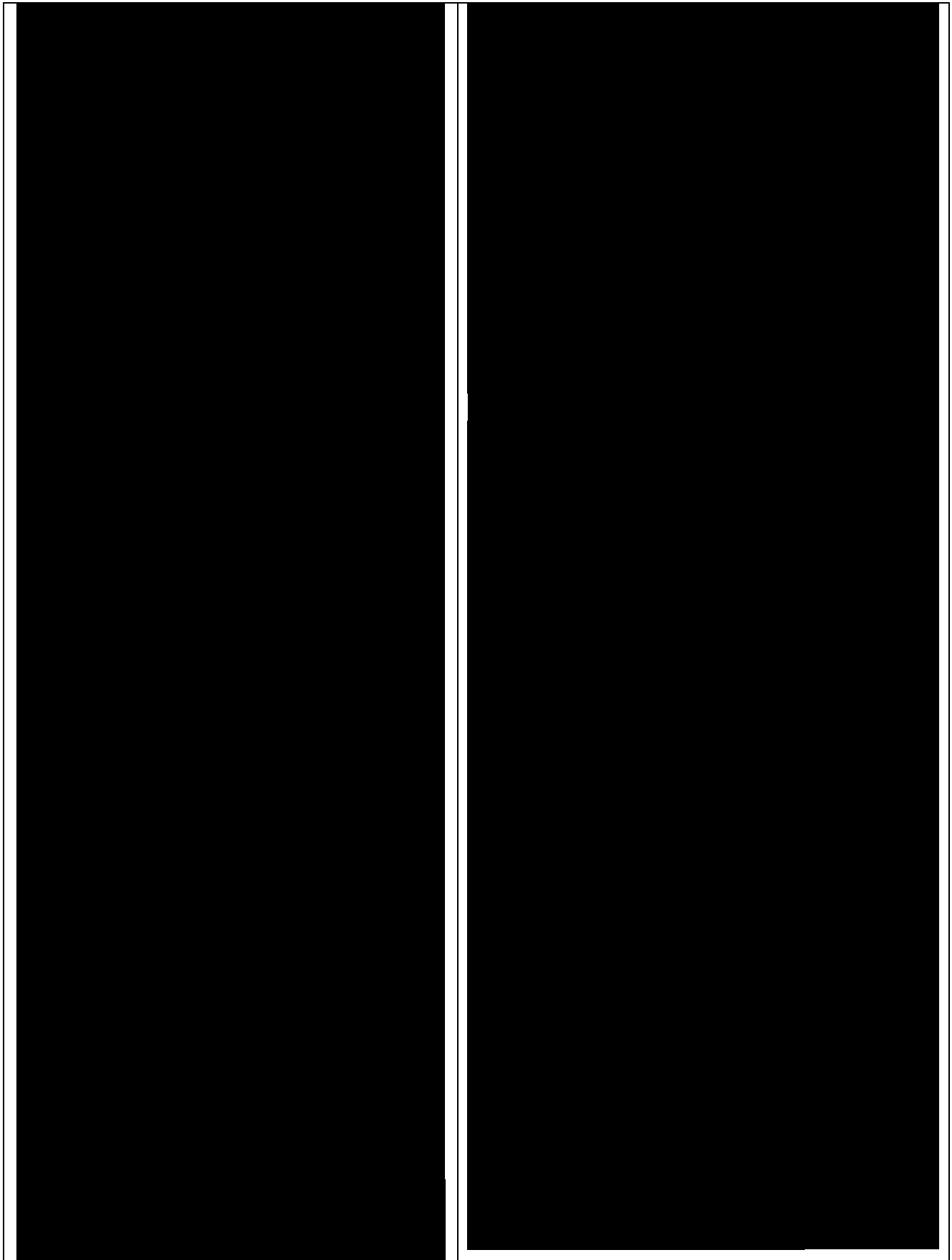
<b>Protocol Number:</b>	<b>MS200527_0082</b>	<b>Číslo protokolu:</b>	<b>MS200527_0082</b>
<b>Principal Investigator:</b>	██████████	<b>Hlavní zkoušející:</b>	██████████
and	a		
<b>WHEREAS</b> the parties wish to amend the Agreement due to the Protocol version 5.2, Amendment 4 changes to schedule of activities, to the re-introduction of the open-label extension period and to the related Study budget changes.	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> Strany si nyní přejí změnit Smlouvu podle změn v přehledu vyšetření v Protokolu verze 5.2, dodatku č. 4 a doplnit období otevřené pokračovací léčby a související změny v rozpočtu Studie.		
<b>NOW THEREFORE</b> , for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties agree as follows:	<b>NYNÍ PROTO</b> , jako protiplnění za řádná a hodnotná protiplnění, jejichž přijetí a dostatečnost je tímto potvrzena, se strany dohodly takto:		
1. The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended <i>as follows</i> :	1. Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) se tímto mění <i>takto</i> :		
<b>Double Blind Phase</b>	<b>Dvojitě zaslepené období</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>The term “telephone <b>visit</b>” was <b>replaced</b> with “telephone <b>contact</b>”, to clarify that a phone call is not replacing an on-site visit</li> <li>Urine collection and urinalysis (local) were added at <b>Week 156/ED/EOT visit</b></li> <li>Removal of IP dispensation at <b>Week 156/ED/EOT visit</b></li> <li>Single 12-lead ECG and copies of diagnostic films added at <b>Week 96 visit</b></li> <li>Data entry, Patient travel, and Meal added to <b>Teriflunomide level Visit</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Výraz „<b>kontrolní telefonát</b>“ byl <b>nahrazen</b> výrazem „<b>telefonický kontakt</b>“, aby bylo jasné, že telefonát nenahrazuje návštěvu v centru klinického hodnocení.</li> <li>Do <b>kontrolní návštěvy ve 156. týdnu, resp. při předčasném ukončení nebo ukončení účasti (T156/ED/EOT)</b> byl doplněn odběr vzorku moči a rozbor moči (v místní laboratoři).</li> <li>U kontrolní návštěvy <b>T156/ED/EOT</b> byl odstraněn výdej hodnoceného přípravku.</li> <li>U <b>kontrolní návštěvy v 96. týdnu</b> byly doplněny jeden 12svodový EKG a kopie diagnostických filmů.</li> <li>Do <b>návštěvy s měřením koncentrace teriflunomidu</b> bylo doplněno zadávání údajů, cestovné a občerstvení pro pacienta.</li> </ul>		
<b>OLE Phase</b>	<b>Období OLE</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Introduction of an OLE period for participants completing the DBTP prior to approval of the long-term follow-up study in their country to enable an option for Evobrutinib treatment continuation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doplnění období OLE pro účastníky, kteří dokončí období dvojitě zaslepené léčby ještě před schválením dlouhodobého následného klinického hodnocení v jejich zemi, aby mohli dál užívat evobrutinib.</li> </ul>		

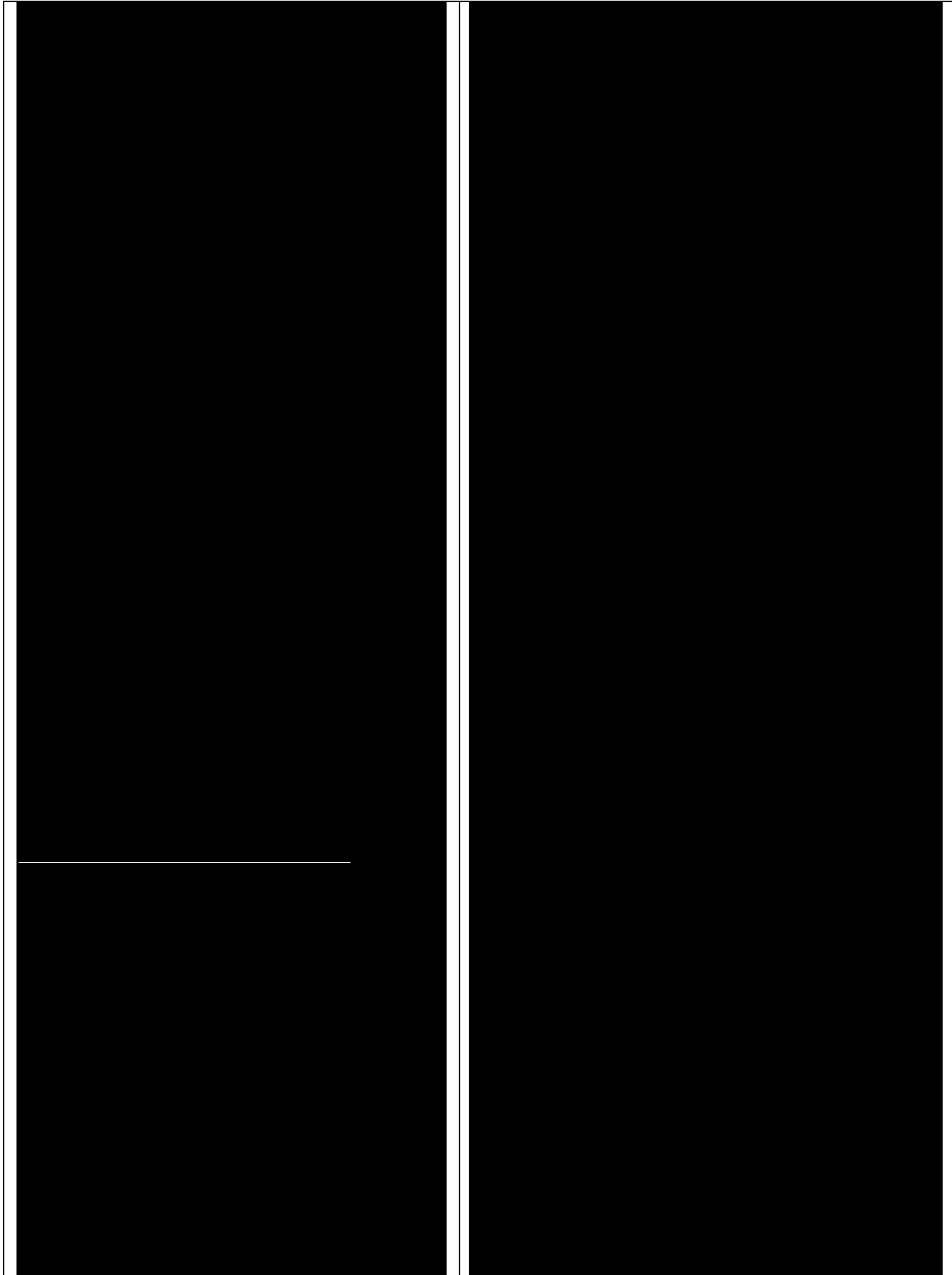
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addition of assessments in the OLE Period</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doplnění úkonů v období OLE</li> </ul>
<b>Conditional Procedures</b>	<b>Úkony prováděné podle potřeby</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Removal of Coagulation: Thromboplastin time, partial (PTT) (aPTT); plasma or whole blood, serum (local lab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstraněna Koagulace: Tromboplastinový čas, parciální (PTT) (aPTT); plazma nebo plná krev, sérum (místní laboratoř)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addition of Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doplněna Koagulace: Protrombinový čas (PT) (místní laboratoř)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addition of Electronic Extended Disability Status Scale (EDSS); rater-administered</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doplněna Elektronická rozšířená stupnice míry postižení (EDSS); vyplňuje hodnotitel</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addition of Physician - examining investigator (assessor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doplněn Lékař – hodinová sazba – vyšetřující zkoušející (hodnotitel)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In the OLE period, no ECG evaluation by central reader is required; however, ECGs will also be transmitted and stored digitally at the central location – language adjusted to reflect ‘central storage’</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V období OLE není vyžadováno posouzení EKG centrálním hodnotitelem, záznam z EKG ale přesto bude posílán v elektronické podobě k uložení do centrálního místa. Znění bylo proto upraveno a bylo do něj doplněno „centrální uložení“.</li> </ul>
<b>Double-blind Treatment Period</b>	<b>Období dvojitě zaslepené léčby</b>
	

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
<b>Open-label Extension Period</b>		<b>Otevřené pokračovací období</b>	
[Redacted]		[Redacted]	

<b>Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY</b>		<b>Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE SNÍMKOVÁNÍM MR</b>
<b>CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)</b>		<b>ÚKONY PROVÁDĚNÉ PODLE POTŘEBY (FAKTUROVANÉ)</b>
<p>The following conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an invoice in the amount indicated in the table below (which includes overhead). Subject number and procedure dates must be included on the invoice for payment to be issued.</p>		<p>Následující náklady na podmíněné úkony budou hrazeny přefakturací po obdržení faktury na částku uvedenou v následující tabulce (částka už zahrnuje režijní náklady). Aby mohla být platba provedena, musí faktura obsahovat číslo pacienta a datum úkonu.</p>









--	--

H. <u>PATIENT TRAVEL EXPENSES</u> [REDACTED]	H. <u>CESTOVNÍ VÝDAJE PACIENTŮ</u> [REDACTED]
The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately CZK 4 653 000	Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku je přibližně 4 653 000Kč
In the event of a conflict between the Czech and English versions of this Amendment, the Czech language version shall prevail.	V případě rozporu mezi českou a anglickou verzí tohoto Dodatku, má přednost a je rozhodující verze česká.
Except as provided above, all other terms and conditions of the Agreement remain unchanged and in full force and effect.	S výjimkou výše uvedeného zůstávají všechny další podmínky smlouvy nezměněné a platné a účinné v plném rozsahu.

<p><b>IN WITNESS WHEREOF</b>, the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the effective date first set forth above.</p>	<p><b>NA DŮKAZ ČEHOŽ</b>, byl tento Dodatek podepsán řádně zmocněnými zástupci stran k datu účinnosti uvedenému výše.</p>
---	---

<p><b>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.</b>, based on the Power of Attorney</p> <p><u>By:</u></p> <p><u>Title:</u></p> <p><u>Signature:</u></p> <p><b>Date:</b></p>	<p><b>Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis oprávněný zástupce IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., na základě plné moci</b></p> <p><b>Jméno:</b></p> <p><b>Funkce:</b></p> <p><b>Podpis:</b></p> <p><b>Datum:</b></p>
<p><b>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Merck Healthcare KgaA</b> Signed under a Power of Attorney by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.</p> <p><b>By:</b></p> <p><b>Name:</b></p> <p><b>Title:</b></p> <p><b>Date:</b></p>	<p><b>Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis oprávněný zástupce Merck Healthcare KGaA</b> Podepsáno společností IQVIA Czech Republic s. r. o., na základě plné moci</p> <p><b>Jméno:</b></p> <p><b>Funkce:</b></p> <p><b>Podpis:</b></p> <p><b>Datum:</b></p>
<p><b>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní Thomayerova nemocnice</b></p> <p><b>By: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.</b></p> <p><b>Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): Director</b></p> <p><b>Signature:</b></p> <p><b>Date:</b></p>	<p><b>Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis oprávněný zástupce Fakultní Thomayerova nemocnice</b></p> <p><b>Jméno: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.</b></p> <p><b>Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Zdravotnického zařízení): Ředitel</b></p> <p><b>Podpis:</b></p> <p><b>Datum:</b></p>

<p><b>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR:</b></p> <p>I consent to the publication of my personal data (title, name, contact details and information regarding my professional qualifications) on <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>, other public websites and public portals for clinical documents of EMA and other relevant agencies that inform about clinical trials and participating investigators, study personnel and corresponding study results by Merck Healthcare KGaA for the clinical trial <i>“A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety”</i>.</p> <p>I am entitled to withdraw this consent at any time with future effect.</p> <p>Name: [REDACTED]</p> <p>Signature:</p> <p>Date:</p>	<p>Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis Zkoušející:</p> <p>Souhlasím se zveřejněním svých osobních údajů (funkce, jména, kontaktních údajů a informací o mé odborné kvalifikaci) na webu <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> a na jiných veřejných webech a veřejných portálech pro klinické dokumenty agentury EMA a dalších příslušných institucí, které informují o klinických hodnoceních, zkoušejících a členech personálu a o výsledcích klinického hodnocení společnosti Merck Healthcare KGaA s názvem „Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami posuzující účinnost a bezpečnost evobrutinibu v porovnání s teriflunomidem u účastníků s relabující roztroušenou sklerózou“.</p> <p>Tento souhlas mohu kdykoli odvolat s účinností do budoucna.</p> <p>Jméno: [REDACTED]</p> <p>Podpis:</p> <p>Datum:</p>
--	---