

AMENDMENT 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment 2 (this “Amendment”) to the Clinical Trial Agreement dated 16 December 2020 as amended by Amendment No. 1 dated 4 November 2022 by (the “Agreement”) and between **Fakultní Thomayerova nemocnice** 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 “**Institution**”), **Merck Healthcare KGaA**, with registered office at Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Germany (“**Sponsor**”), **IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.**, with registered office at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 – Karlín, Czech Republic, ID number: 247 68 651, VAT number: CZ24768651, represented by Ing. Eva Falbrová, Managing Director (“**IQVIA**”) [REDACTED] (“**Zkoušející**”) is entered into as of the last signature date below and effective from the date of its publication in the Register of Contracts, by and between Institution and Sponsor and IQVIA and Investigator (the “**Parties**”) and the Parties expressly agree that they wish to be bound by this as stated in Paragraph 1 and 2 below

All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meaning set forth in the Agreement.

WHEREAS Parties entered into the Agreement pursuant to which the parties agreed that Institution would conduct the following clinical trial: “*A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing*

DODATEK 2 KE SMLOUVĚ O PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento dodatek 2 (dále jen „Dodatek“) ke smlouvě o provádění klinického hodnocení ze dne 16. Prosince 2020 ve znění dodatku č. 1 ze dne 4. Listopadu 2022 (dále jen „Smlouva“) mezi **Fakultní Thomayerova nemocnice**, 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. Zdeňkem Benešem CSc., ředitelem (dále „**Zdravotnické zařízení**“), **Merck Healthcare KGaA**, se sídlem Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Německo (dále „**Zadavatel**“), **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, zastoupená Ing. Evou Falbrovou, jednatelkou (“**IQVIA**“) a [REDACTED] (“**Zkoušející**“) je uzavírán mezi Zdravotnickým zařízením, Zadavatelem, IQVIA a Zkoušejícím (“**Strany**“) k datu posledního podpisu níže a je účinný ode dne jeho uveřejnění v registru smluv, přičemž Strany si výslovně sjednávají, že si přejí řídit se tímto Dodatkem jak je uvedeno v oddíle 1 a 2 níže.

Výrazy psané s velkým počátečním písmenem, jež nejsou v tomto Dodatku definovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.

VZHLEDEM K TOMU, že Strany uzavřely Smlouvu v níž se dohodly, že Zdravotnické zařízení provede následující klinické hodnocení: „*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*

"Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety"
sponsored by Merck Healthcare KGaA:

Protocol Number: MS200527_0080

Principal Investigator: [REDACTED]

and

WHEREAS the parties wish to amend the Agreement due to the Protocol version 5.3, Amendment 4 changes to schedule of activities, to the re-introduction of the open-label extension period and to the related Study budget changes.

WHEREAS the parties wish to amend the Agreement due to the Protocol version 6.0, Amendment 5 changes to Schedule of activities, to allow participants to stay on blinded IMP after DBTP in a DBE period to delay the switch of participants naïve to evobrutinib treatment to the OLE period.

NOW THEREFORE for good and valuable consideration the sufficiency of which is hereby acknowledged the parties agree as follows:

The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended *as follows*:

Double Blind Phase
The term "telephone visit " was replaced with "telephone contact ", to clarify that a phone call is not replacing an on-site visit
Urine collection and urinalysis (local) were added at Week 156/ED/EOT visit
Removal of IP dispensation at Week 156/ED/EOT visit

roztroušenou sklerózou", jehož zadavatelem je společnost Merck Healthcare KGaA:

Číslo protokolu: MS200527_0080

Hlavní zkoušející: [REDACTED]

A

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Strany si nyní přejí změnit Smlouvu podle změn v přehledu vyšetření v Protokolu verze 5.3, dodatku č. 4 a znovu doplnit období otevřené pokračovací léčby a související změny v rozpočtu Studie.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Strany si nyní přejí změnit Smlouvu podle změn v přehledu vyšetření v Protokolu verze 6.0, dodatku č. 5 aby umožnily zůstat účastníkům na zaslepeném IMP po DBPT v období DBE, aby se oddálil přechod účastníků naivních na léčbu evobrutinib na OLE období.

NYNÍ S OHLEDEM NA SHORA UVEDENÉ jako protiplnění za řádná a hodnotná protiplnění, jejichž dostatečnost se tímto uznává, se strany dohodly takto:

Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) se tímto mění *takto*:

Dvojitě zaslepené období
Výraz „kontrolní telefonát“ byl nahrazen výrazem „ telefonický kontakt “, aby bylo jasné, že telefonát nenahrazuje návštěvu v centru klinického hodnocení.
Do kontrolní návštěvy ve 156. týdnu, resp. při předčasném ukončení nebo ukončení účasti (T156/ED/EOT) byl doplněn odběr vzorku moči a rozbor moči (v místní laboratoři).
U kontrolní návštěvy T156/ED/EOT byl odstraněn výdej hodnoceného přípravku.

Single 12-lead ECG and copies of diagnostic films added at Week 96 visit
Data entry, Patient travel, and Meal added to Teriflunomide level Visit
OLE Phase
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
Addition of assessments in the OLE Period
Conditional Procedures
Removal of Coagulation: Thromboplastin time, partial (PTT) (aPTT); plasma or whole blood, serum (local lab)
Addition of Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab)
Addition of Electronic Extended Disability Status Scale (EDSS); rater-administered
Addition of Physician - examining investigator (assessor)
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’

U kontrolní návštěvy v 96. týdnu byly doplněny jeden 12svodový EKG a kopie diagnostických filmů.
Do návštěvy s měřením koncentrace teriflunomidu bylo doplněno zadávání údajů, cestovné a občerstvení pro pacienta.
Období OLE
Doplnění období OLE pro účastníky, kteří dokončí období dvojité zaslepené léčby ještě před schválením dlouhodobého následného klinického hodnocení v jejich zemi, aby mohli dál užívat evobrutinib.
Doplnění úkonů v období OLE
Úkony prováděné podle potřeby
Odstraněna Koagulace: Tromboplastinový čas, parciální (PTT) (aPTT); plazma nebo plná krev, sérum (místní laboratoř)
Doplněna Koagulace: Protrombinový čas (PT) (místní laboratoř)
Doplněna Elektronická rozšířená stupnice míry postižení (EDSS); vyplňuje hodnotitel
Doplněn Lékař – hodinová sazba – vyšetřující zkoušející (hodnotitel)
V období OLE není vyžadováno posouzení EKG centrálním hodnotitelem, záznam z EKG ale přesto bude poslán v elektronické podobě k uložení do centrálního místa. Znění bylo proto upraveno a bylo do něj doplněno „centrální uložení“.

1. Effective as of 13 April 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended as follows:

BUDGET TABLE

DOUBLE BLIND PERIOD

--

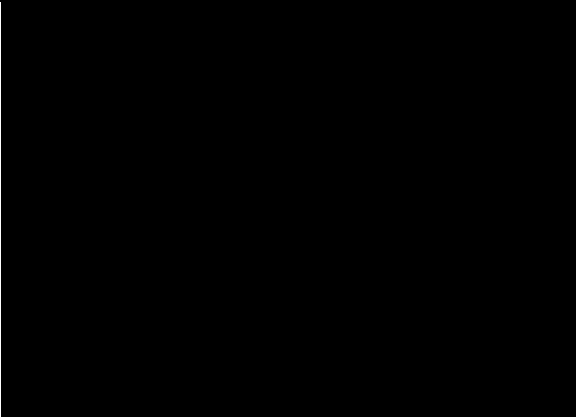

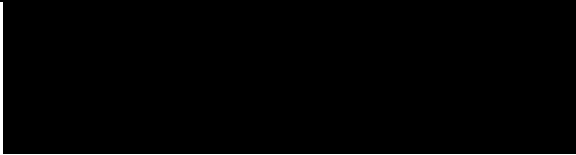


1. S účinností od 14. dubna 2023 se Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) mění takto:

D. TABULKA ROZPOČTU

DVOJITĚ ZASLEPENÉ OBDOBÍ

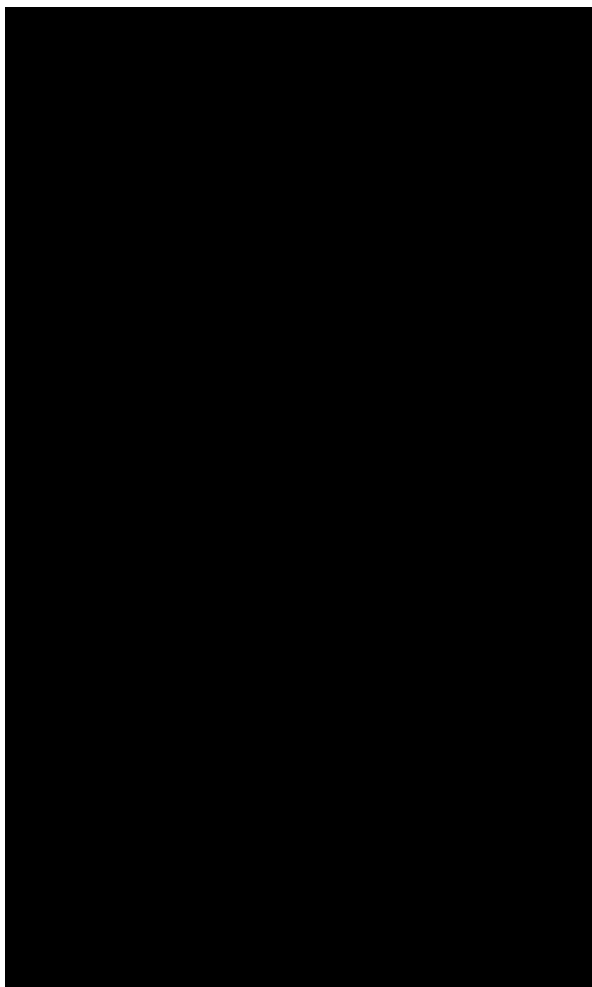
--

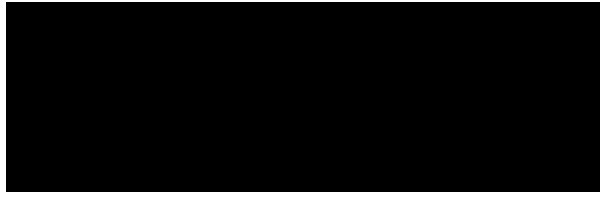
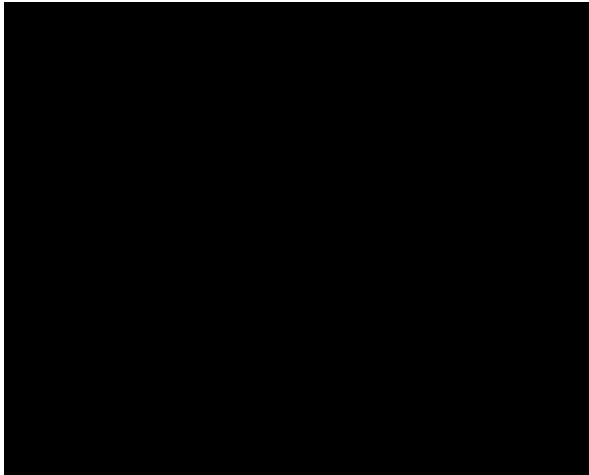
--	--

 	  
--	--

Open-label Extension Period

Otevřené pokračovací období

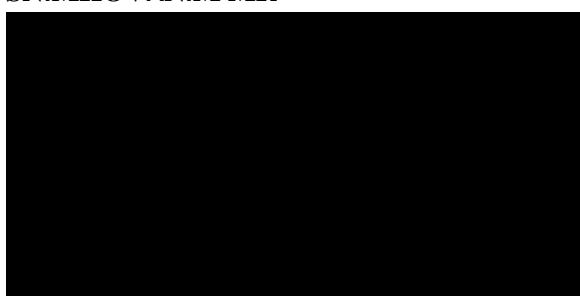
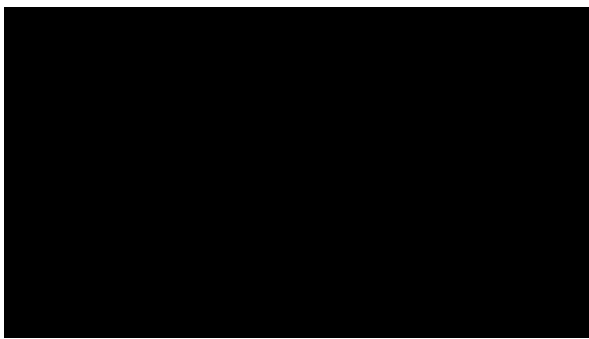




Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY



Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE SNÍMKOVÁNÍM MR



K. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)

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.

K. ÚKONY PROVÁDĚNÉ PODLE POTŘEBY (NA ZÁKLADĚ FAKTURY)

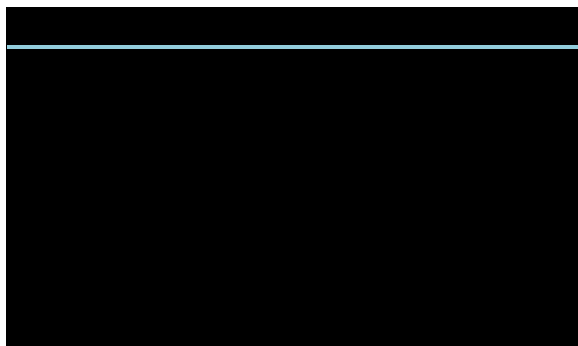
Následující náklady na podmíněná vyšetření budou hrazeny průběžně na základě přijetí faktury na částku uvedenou v tabulce níže zahrnující režijní náklady. Aby mohla být platba provedena, musí faktura obsahovat číslo subjektu a datum úkonu.

<hr/>	<hr/>
-------	-------

--	--

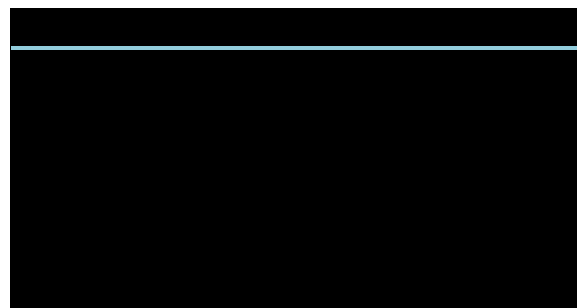
2. Effective as of 14 July 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended as follows:

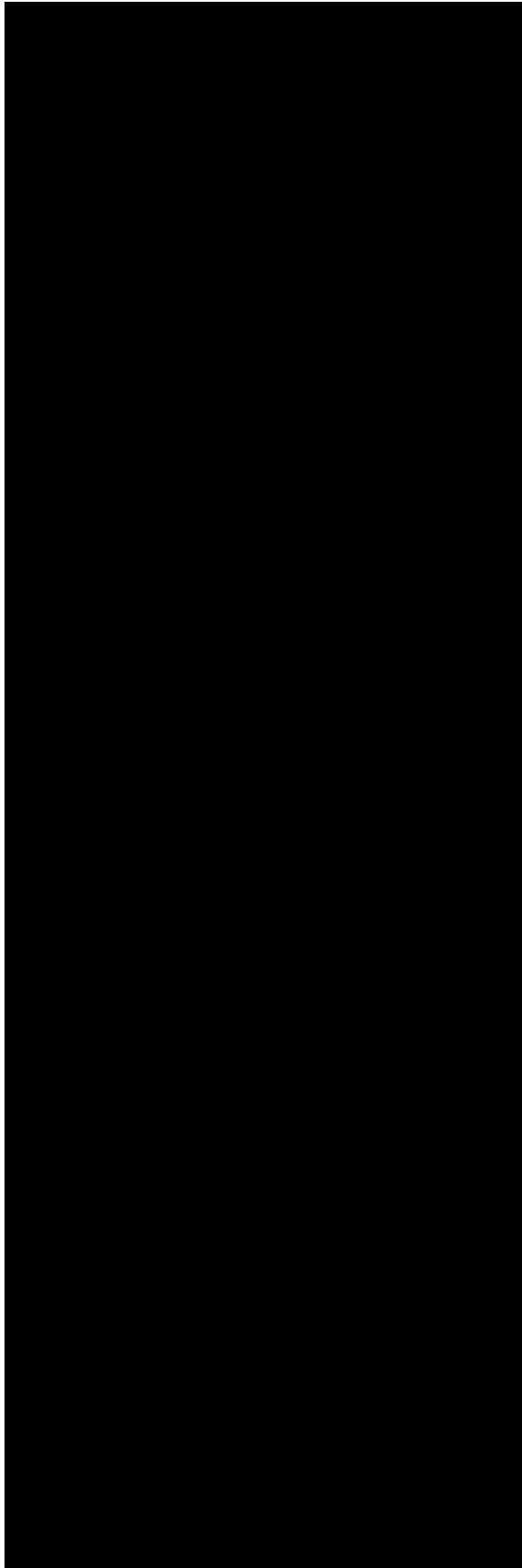
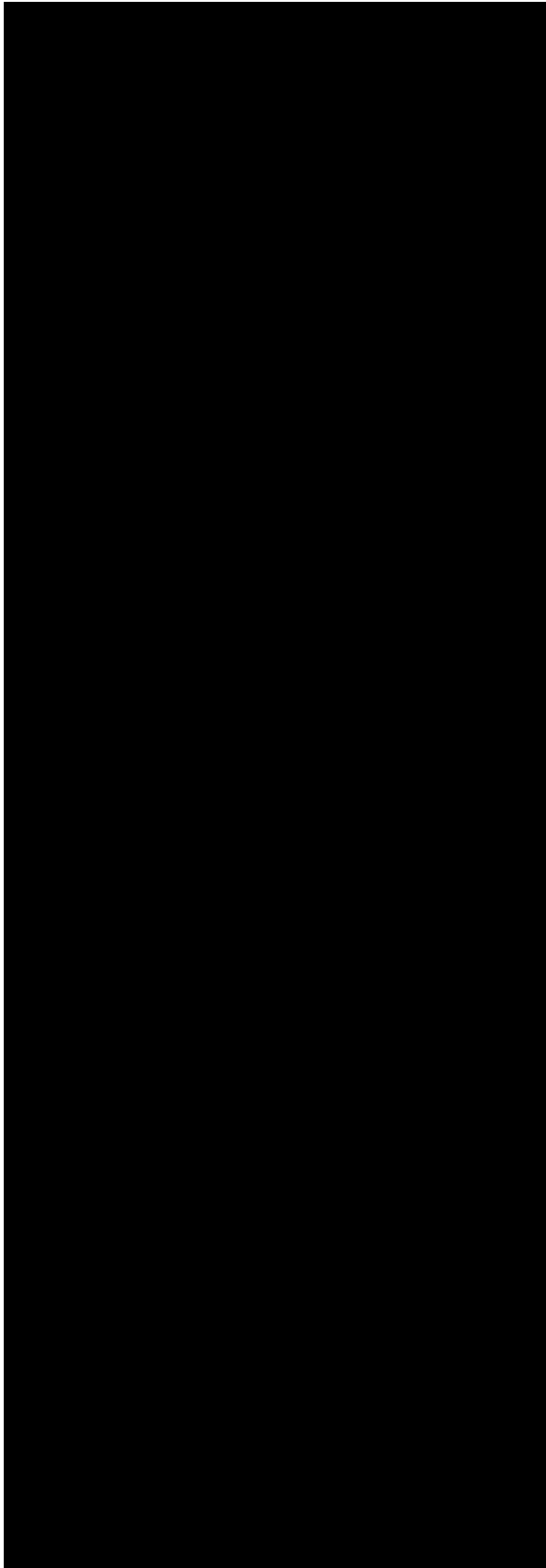
Double-blind Treatment Period(DBTP)

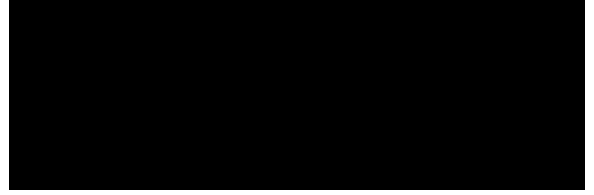
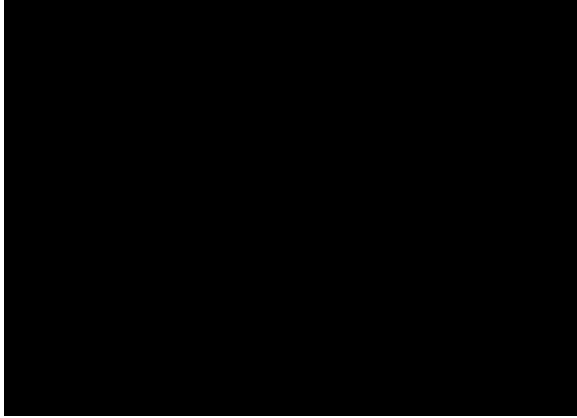


2. S účinností od 14. července 2023 se Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) mění takto:

Období dvojité zaslepené léčby(DBTP)







Double-blind Extension Period-Path 1&2 (DBE Path 1&2)

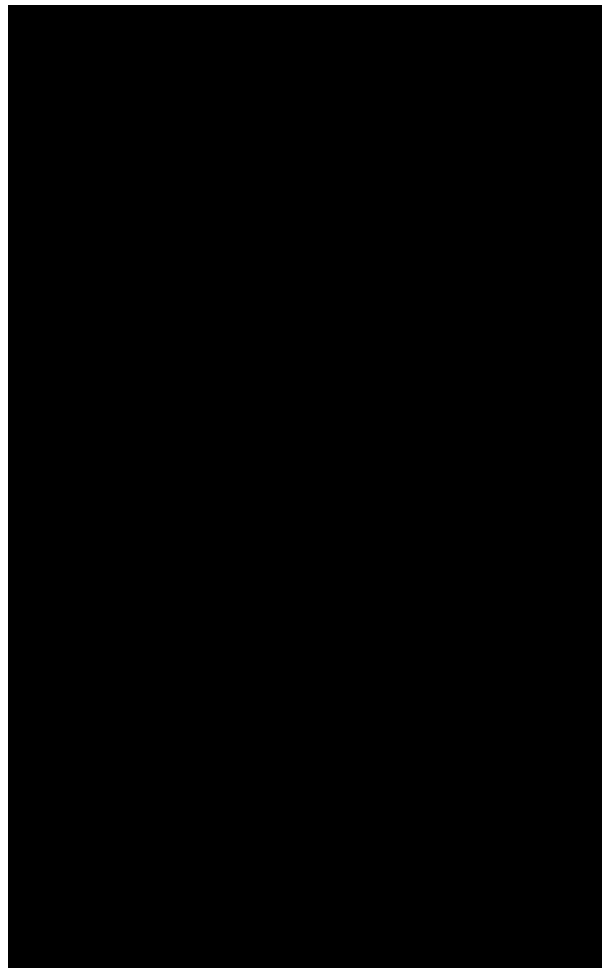
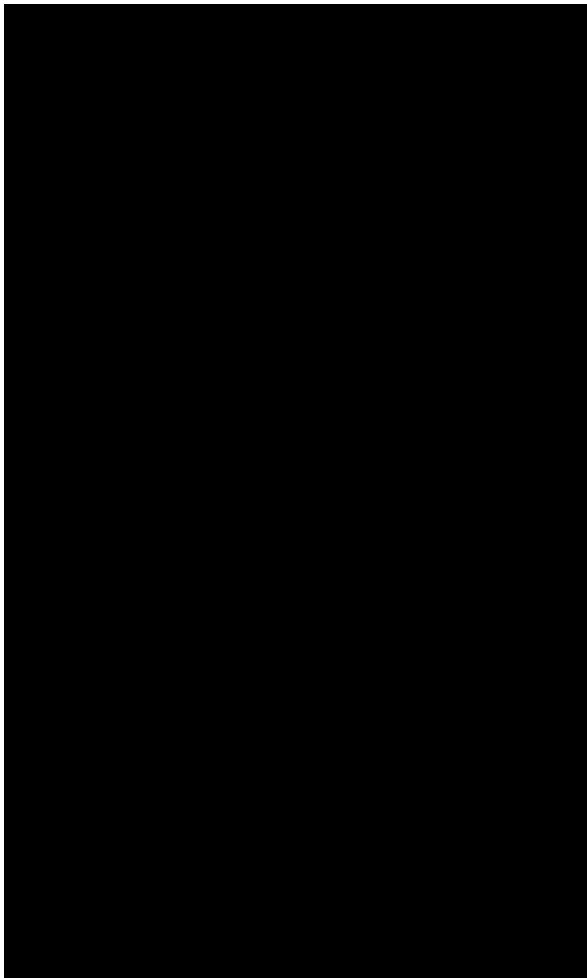


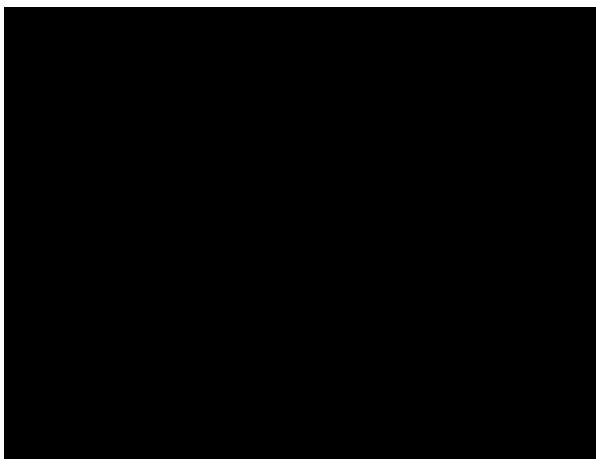
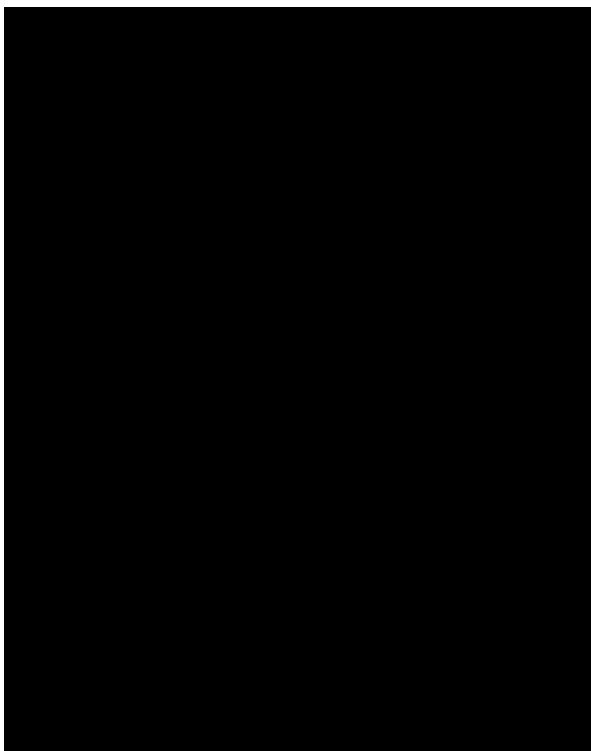
Dvojitě zaslepené pokračování léčby, cesty 1 a 2 (DBE cesta 1 a 2)



Open-label Extension Period A&B&C

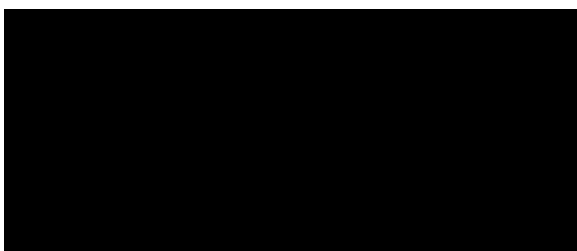
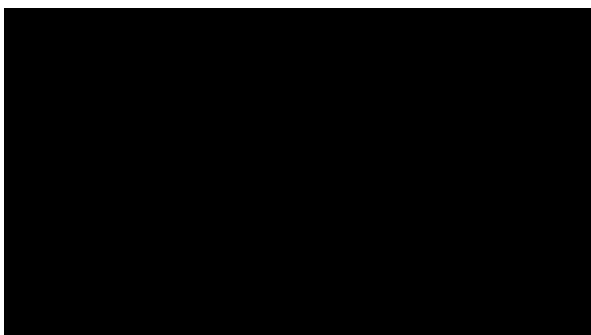
Otevřené pokračovací období A, B a C





Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY

**Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE
SNÍMKOVÁNÍM MR**



The estimated value of financial payment under the Agreement as amended shall be approximately CZK 3 170 000.

Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 1 je 3 170 000,-Kč.

In case of any dispute 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.

Kromě výše uvedených změn zůstávají všechny ostatní podmínky Smlouvy nezměněné a i nadále plně platné a účinné.

IN WITNESS WHEREOF the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the effective date first set forth above.

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By:

Title:

Signature:

Date:

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Merck Healthcare KgaA Signed under a Power of Attorney by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

By:

Name:

Title:

Date:

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní Thomayerova nemocnice

By: doc. MUDr. Zdeněk Beneš CSc

Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): **Director**

Signature:

Date:

NA DŮKAZ TOHO byl tento Dodatek podepsán řádně zmocněnými zástupci stran k datu platnosti uvedenému výše.

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

Jméno:

Funkce:

Podpis:

Datum:

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Merck Healthcare KGaA Podepsáno společností IQVIA Czech Republic s.r.o. na základě plné moci

Jméno:

Funkce:

Podpis:

Datum:

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Fakultní Thomayerova nemocnice

Jméno: doc. MUDr. Zdeněk Beneš CSc

Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Zdravotnického zařízení): **Ředitel**

Podpis:

Datum:

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR:

I consent to the publication of my personal data (title name contact details and information regarding my professional qualifications) on www.clinicaltrials.gov 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 “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 am entitled to withdraw this consent at any time with future effect.

Name: [REDACTED]

Signature:

Date:

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS ZKOUŠEJÍCÍ:

Souhlasím se zveřejněním svých osobních údajů (funkce jména kontaktních údajů a informací o mé odborné kvalifikaci) na webu www.clinicaltrials.gov 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 dvojité zaslepené dvojité maskované aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami porovnávající evobrutinib a teriflunomid u účastníků s relabující roztroušenou sklerózou k posouzení účinnosti a bezpečnosti“.

Tento souhlas mohu kdykoli odvolat s účinností do budoucna.

Jméno: [REDACTED]

Podpis:

Datum: