

AMENDMENT NO. 3 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment No. 3 (this “Amendment”) to the Clinical Trial Agreement dated 23 November 2020 as amended by Amendment No. 1 dated 1 November 2022 and Amendment No. 2 dated 4 August 2023 (the “Agreement”), by and between **Fakultní nemocnice Hradec Králové**, having a place of business at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic Identification number: 00179906, Tax identification number: CZ00179906, represented by MUDr. Aleš Herman, Ph.D., Director (the “Institution”); **Merck Healthcare KGaA** having a place of business 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“) and [REDACTED] having an work address at: Department of Neurology, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, PSČ 500 05, Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic (the “Investigator”);

and 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 Amendment 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*

DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ O PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento dodatek č. 3 (dále jen „Dodatek“) ke smlouvě o provádění klinického hodnocení ze dne 23. listopadu 2020 ve znění dodatku č. 1 ze dne 1. listopadu 2022 a dodatku č. 2 ze dne 4. srpna 2023 (dále jen „Smlouva“), mezi **Fakultní nemocnicí Hradec Králové**, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, Identifikační číslo: 00179906, Daňové identifikační číslo: CZ00179906, zastoupenou MUDr. Alešem Hermanem, Ph.D., ředitelem („Poskytovatel“); **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, zastoupenou Ing. Evou Falbrovou, jednatelkou („IQVIA“), a [REDACTED] s pracovní adresou Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, PSČ 500 05, Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika („Zkoušející“);

a je uzavírán mezi Poskytovatelem, 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 obsahem tohoto Dodatku, jak je uvedeno v odstavci 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 Poskytovatel provede následující klinické hodnocení: „*Multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, dvojité matoucí, aktivně kontrolované*

Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety”
sponsored by Merck Healthcare KGaA:

Protocol Number: MS200527_0080

Principal Investigator: [REDACTED]
[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

klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami posuzující účinnost a bezpečnost evobrutinibu v porovnání s teriflunomidem u účastníků s relabující roztroušenou sklerózou“, jehož zadavatelem je společnost Merck Healthcare KGaA:

Číslo protokolu: MS200527_0080

Hlavní zkoušející: [REDACTED]
[REDACTED]

a

VZHLEDEM K TOMU, 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 platební přehled (Příloha A) se tímto mění v dotčených ustanoveních *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).	

Removal of IP dispensation at Week 156/ED/EOT visit
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 T156/ED/EOT byl odstraněn výdej hodnoceného přípravku.	
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 dvojitě 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 posílán v elektronické podobě k uložení do centrálního místa. Znění bylo proto upraveno a bylo do něj doplněno „centrální uložení“.	

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

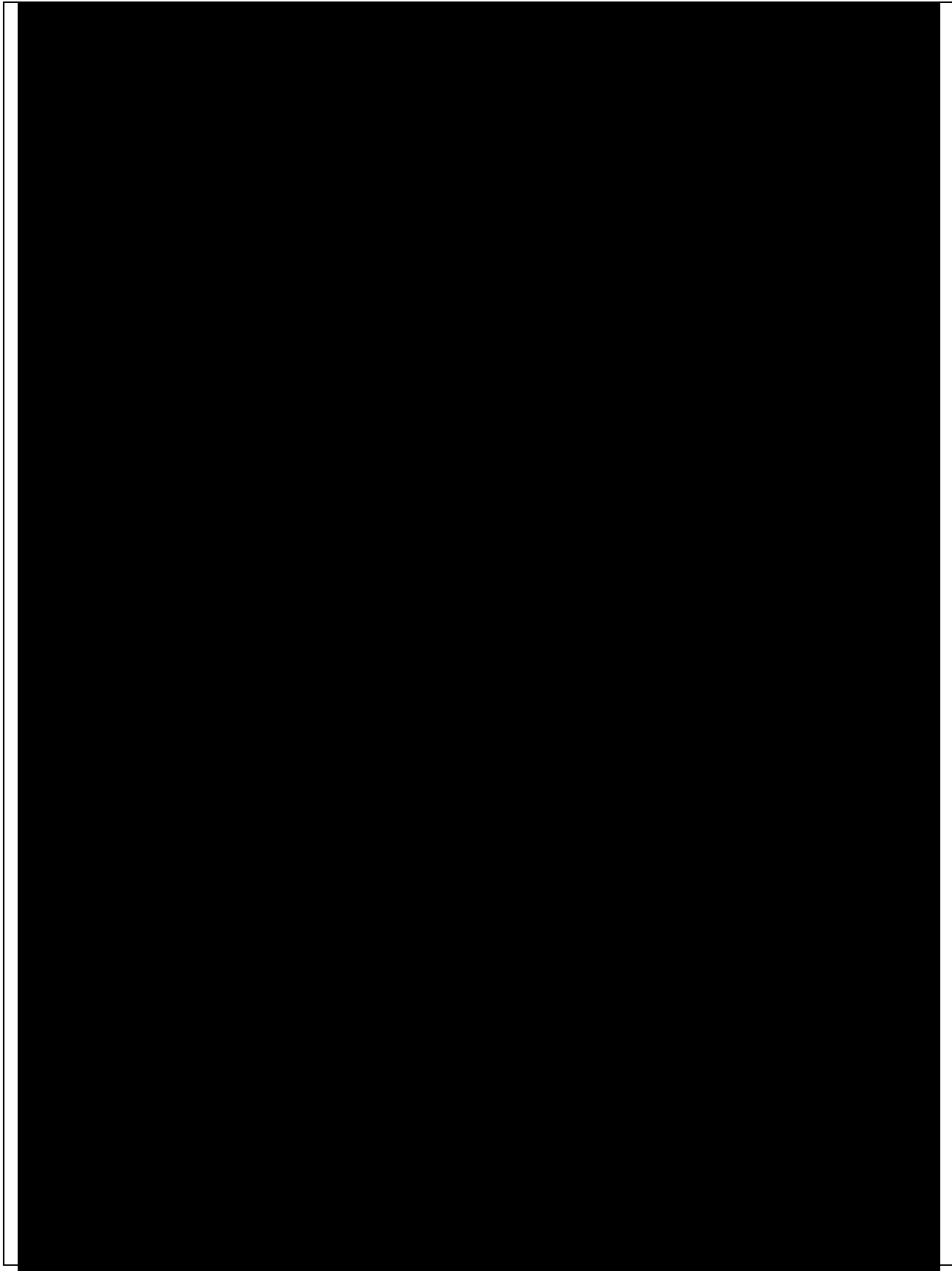
BUDGET TABLE

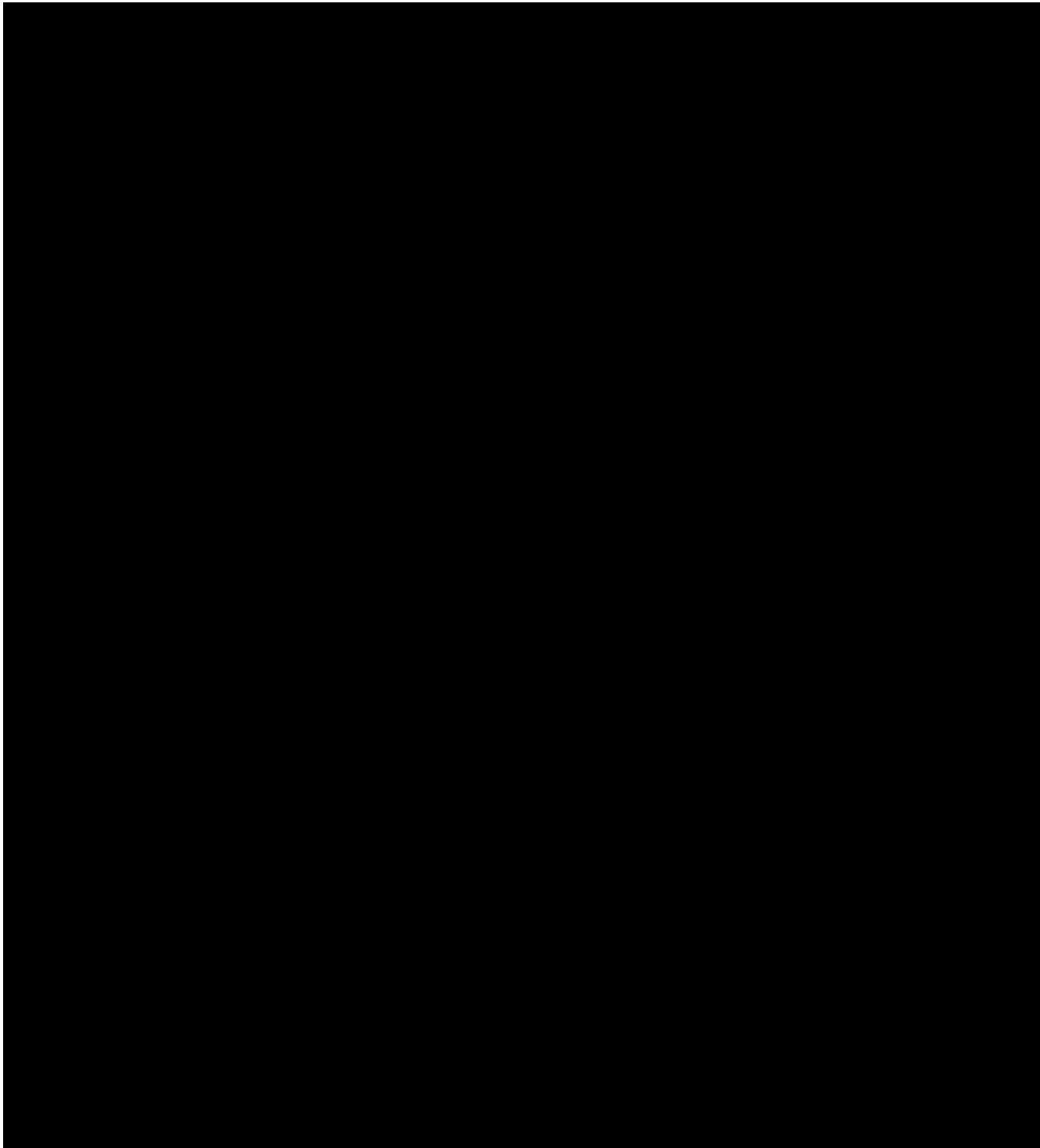
DOUBLE BLIND PERIOD

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

D. TABULKA ROZPOČTU

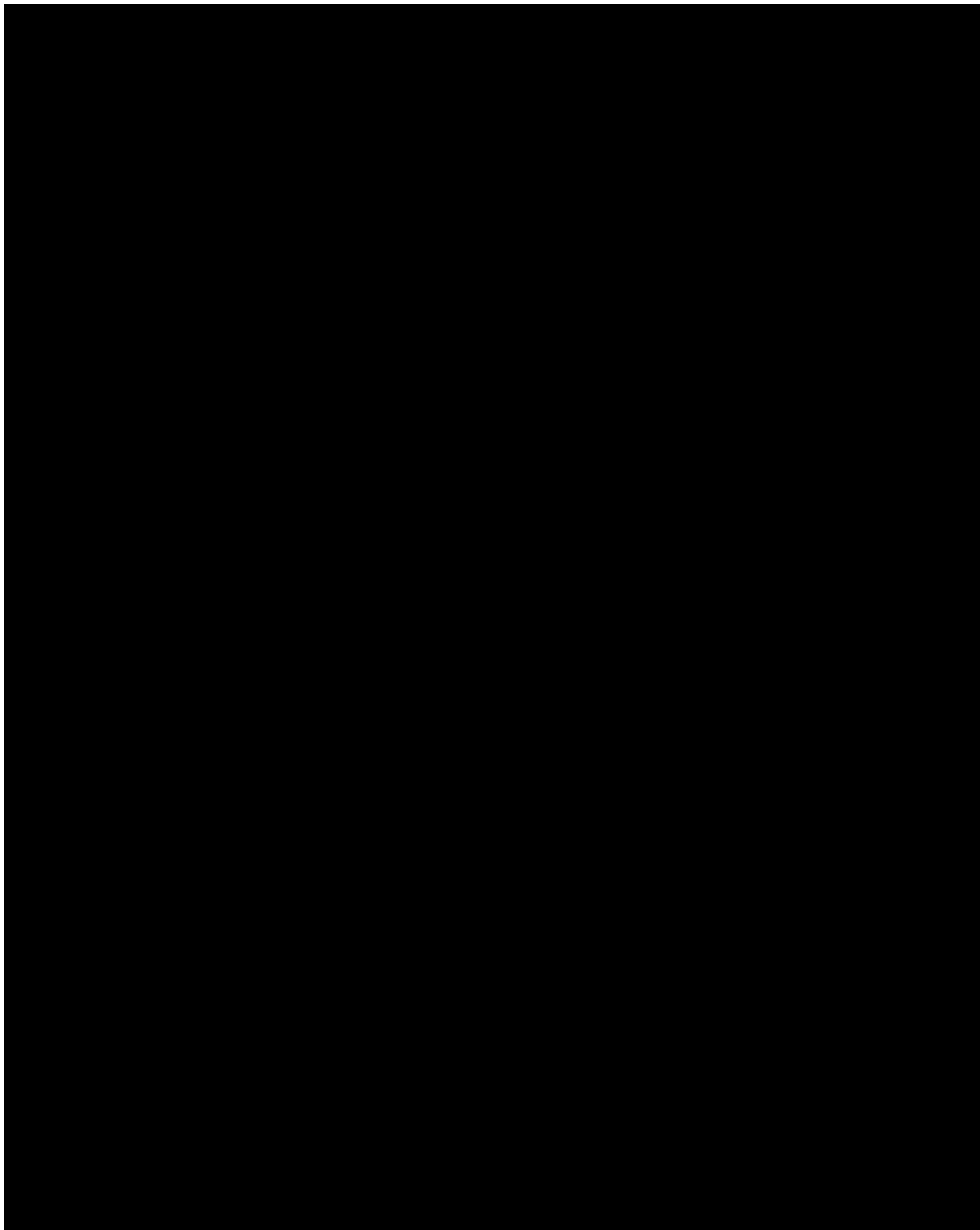
DVOJITĚ ZASLEPENÉ OBDOBÍ





Open-label Extension Period

Otevřené pokračovací období



[REDACTED]

[REDACTED]

Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY

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

Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE SNÍMKOVÁNÍM MR

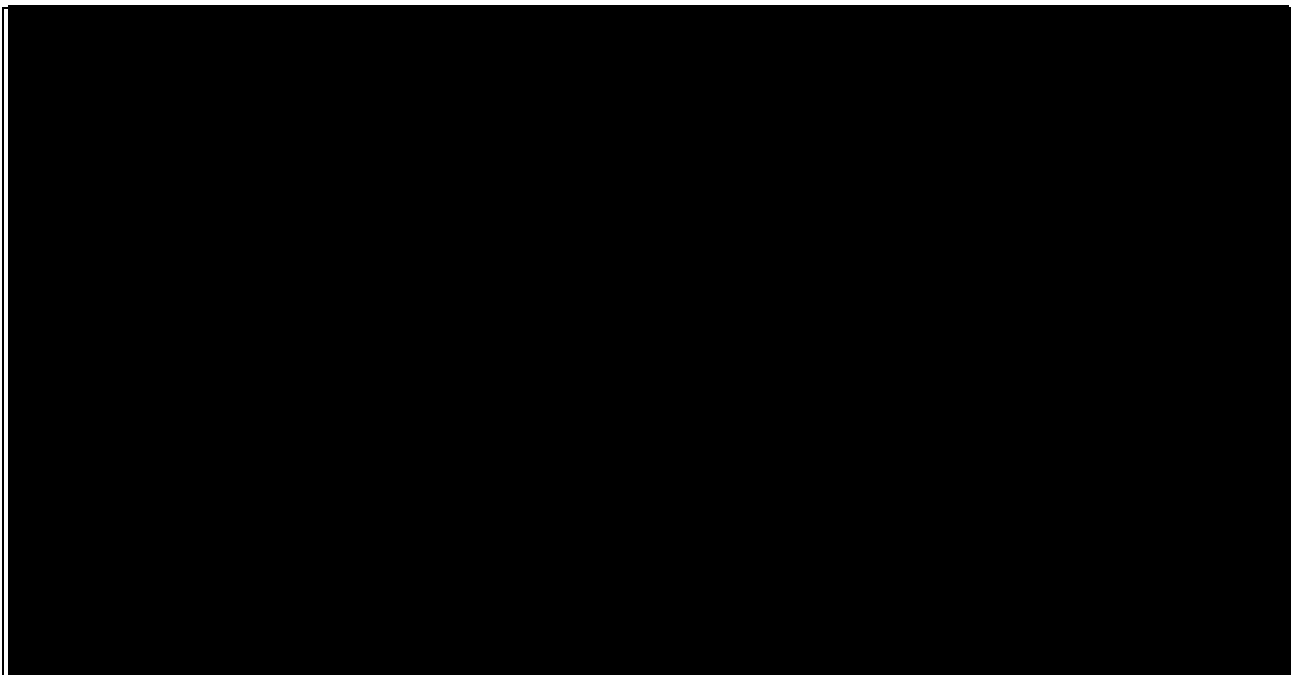
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

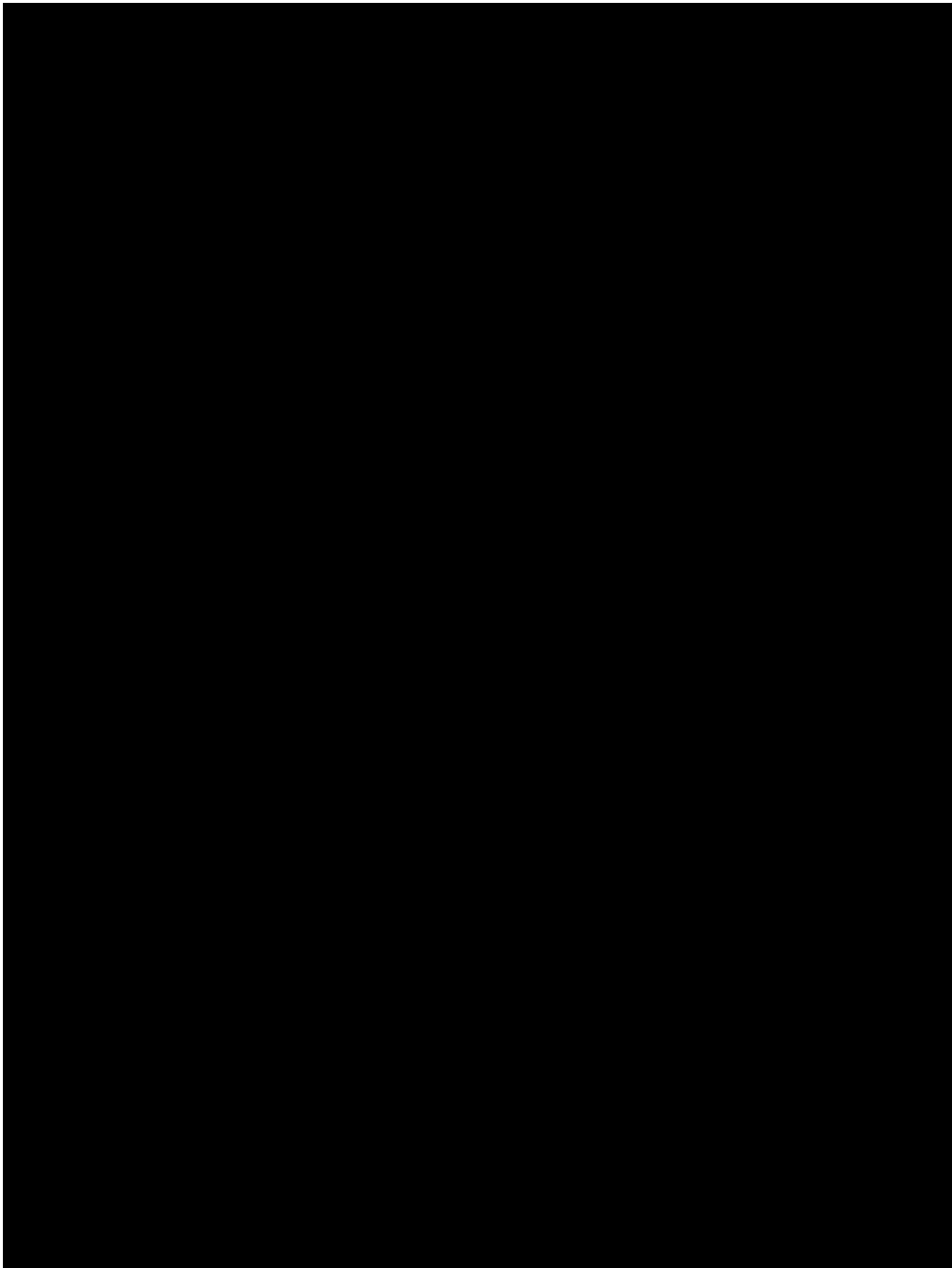
M. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)

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.

M. 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.



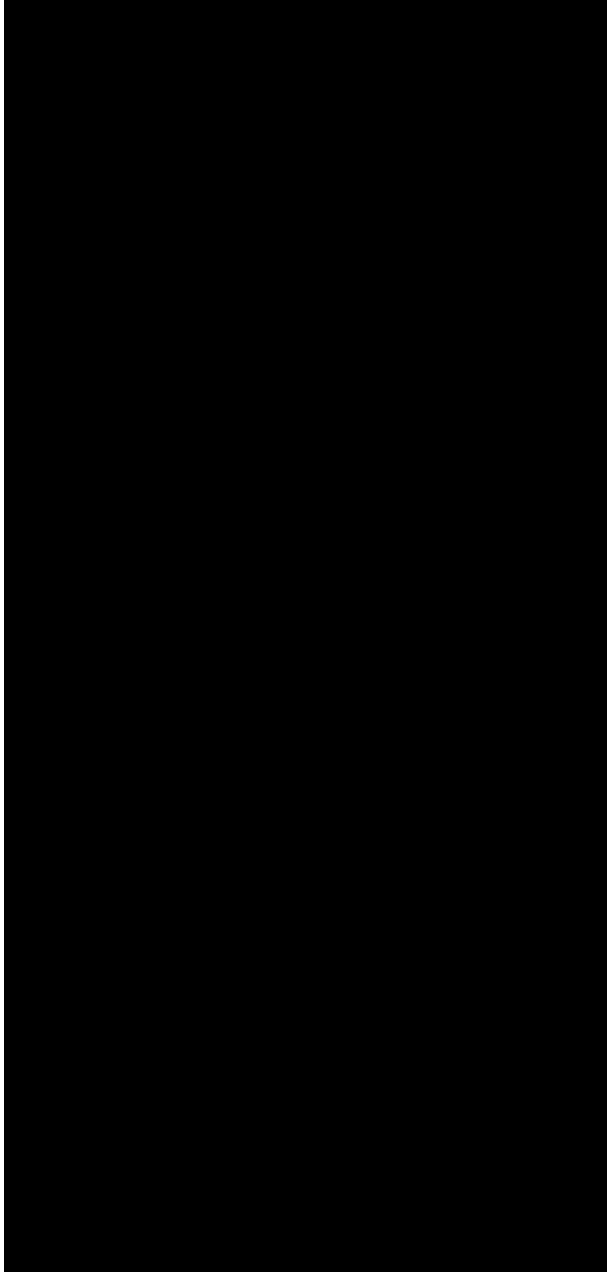
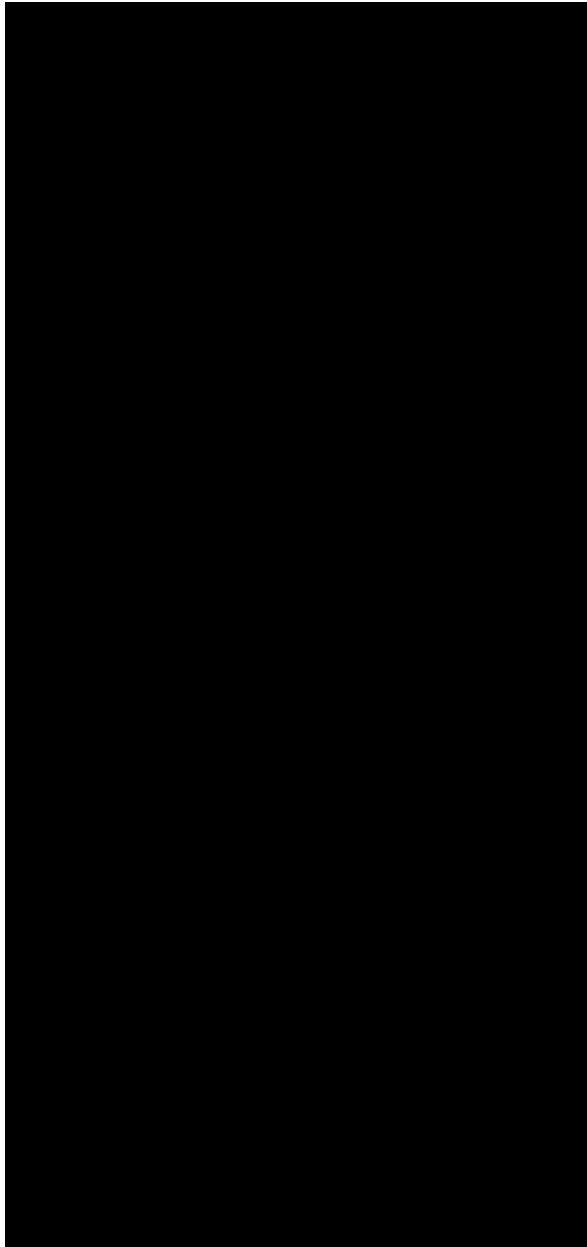


2. Effective as of xxxx The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended as follows:

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

Double-blind Treatment Period(DBTP)

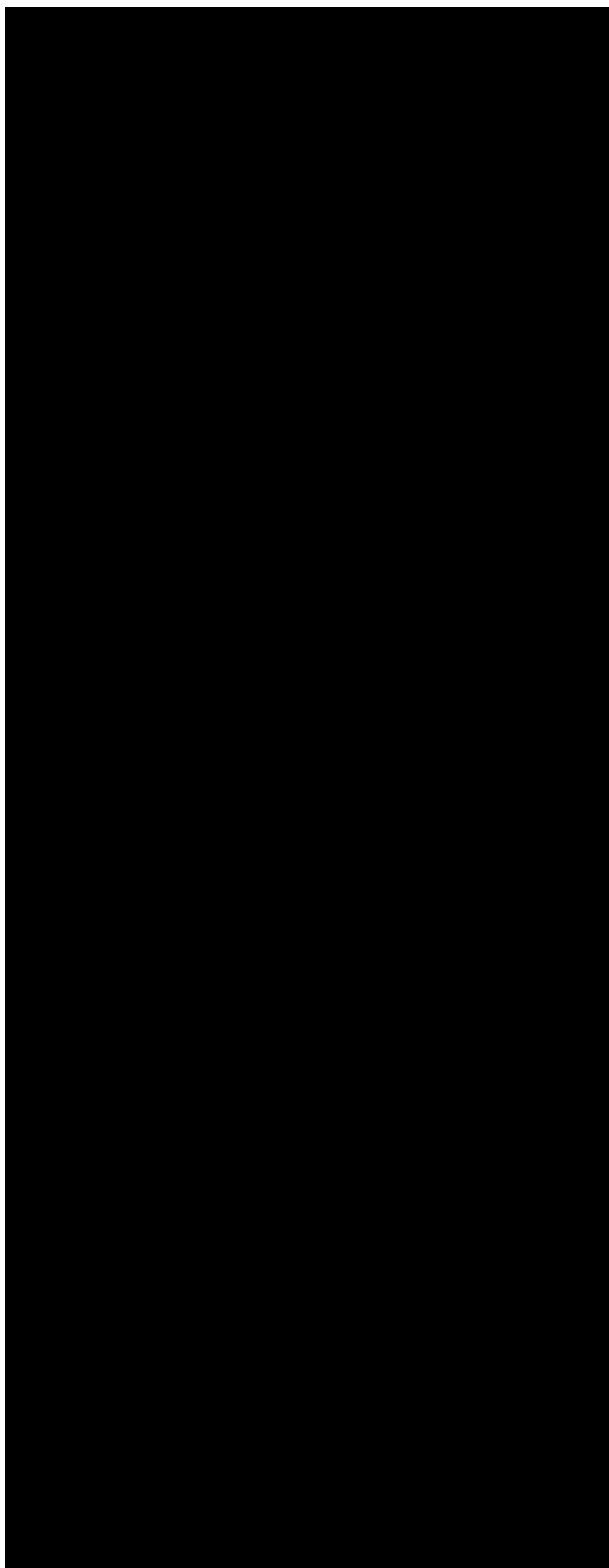
Období dvojité zaslepené léčby(DBTP)



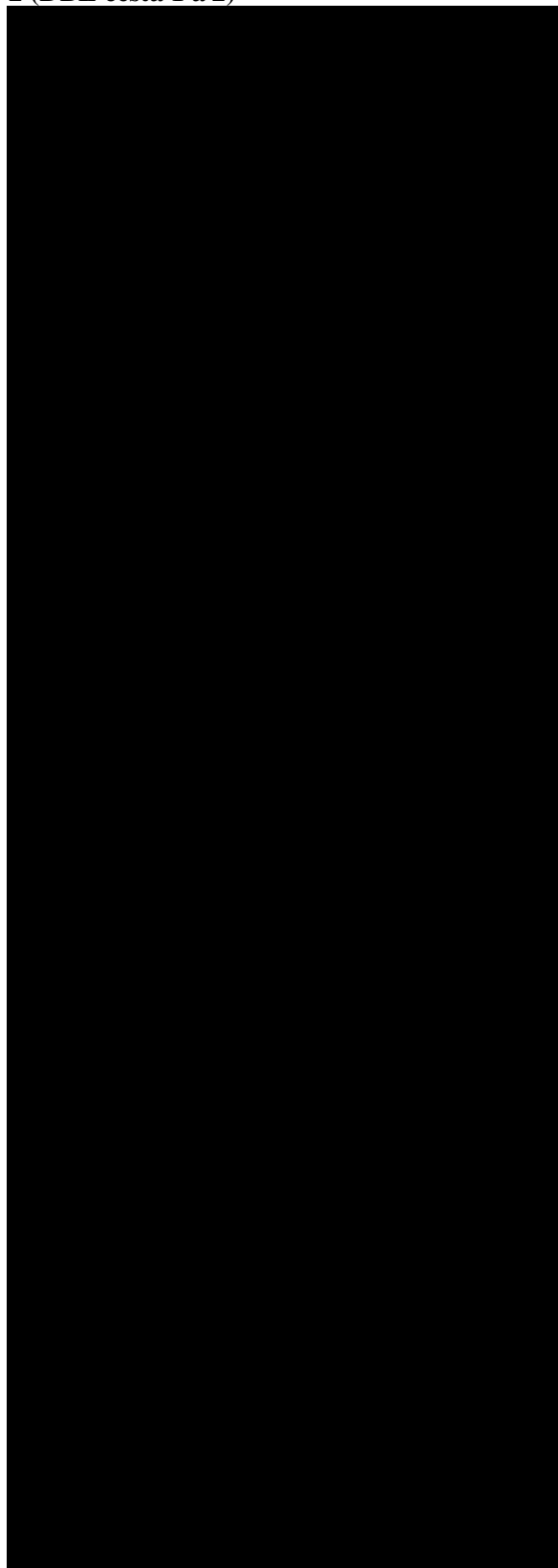
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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



[Redacted text block]

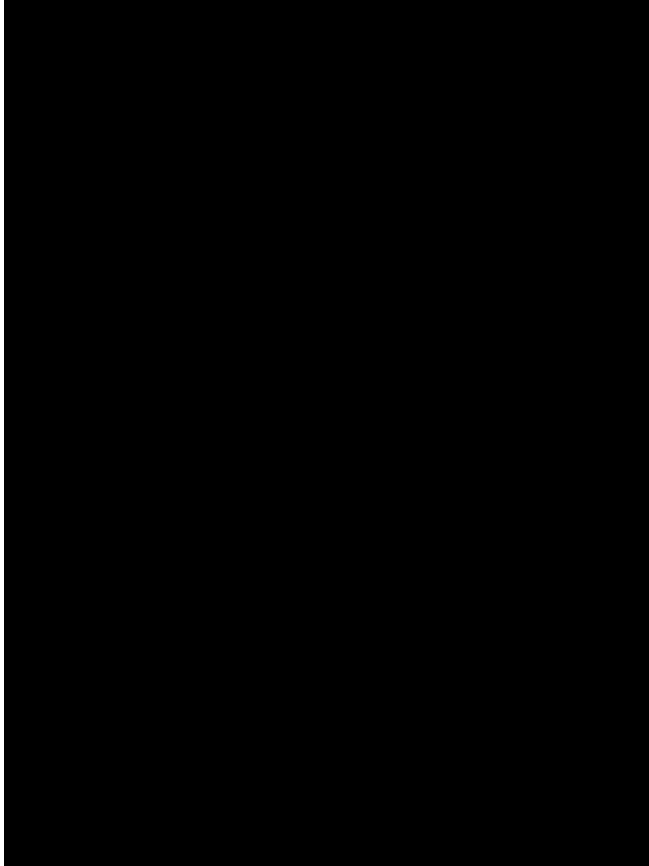
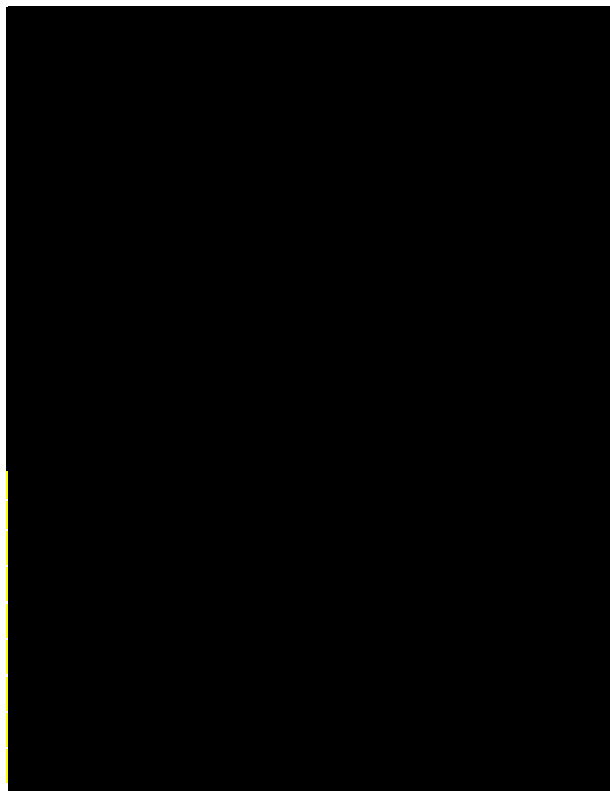
[Redacted text block]

Open-label Extension Period A&B&C

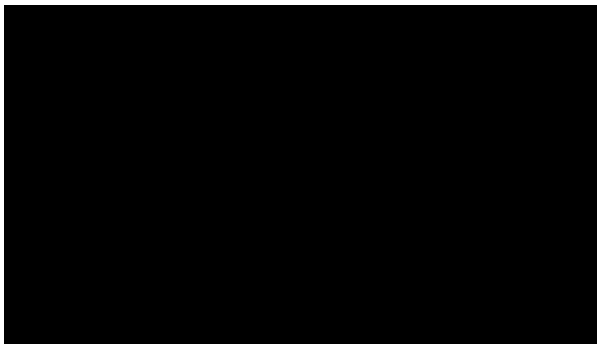
Otevřené pokračovací období A, B a C

[Large redacted text block]

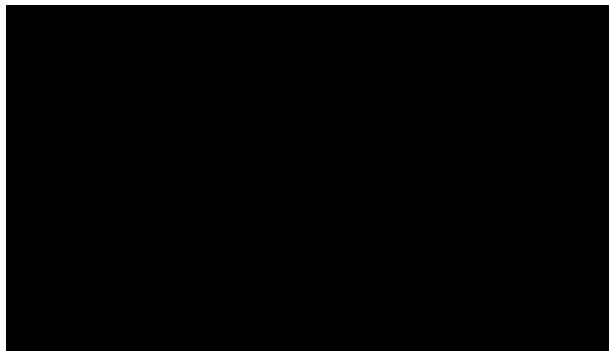
[Large redacted text block]



Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY



Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE SNÍMKOVÁNÍM MR



Sponsor shall pay to the Provider a fee of [REDACTED] for negotiation of this Amendment No. 3. The invoice will be issued after signing this Amendment No. 3.

The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately CZK 2 846 000.

Zadavatel uhradí Poskytovateli poplatek za projednání tohoto Dodatku č. 3 ke Smlouvě ve [REDACTED] Faktura bude vystavena po podpisu tohoto Dodatku č. 3.

Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 3 je 2 846 000,-Kč.

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: 11. 12. 2023

**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: 11. 12. 2023

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní nemocnice Hradec Králové

By: MUDr. Aleš Herman, Ph.D.

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

Signature:

Date: 18. 12. 2023

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: 11. 12. 2023

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

Jméno:

Funkce:

Podpis:

Datum: 11. 12. 2023

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jméno: MUDr. Aleš Herman, Ph.D.

Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Poskytovatele): Ředitel

Podpis:

Datum: 18. 12. 2023

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: 15. 12. 2023

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: 15. 12. 2023