

## AMENDMENT 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment 2 (this “Amendment”) to the Clinical Trial Agreement dated 26 November 2020 as amended by Amendment No. 1 dated 14 October 2022 (the “Agreement”), by and between **Nemocnice Pardubického kraje, a.s.**, having a place of business at Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, Czech Republic, Identification number: 275 20 536, Tax identification number: CZ27520536, represented by MUDr. Tomáš Gottvald, MHA, Chairperson of the Board of Directors responsible for the management of the hospital and MUDr. Vladimírem Ningerem, Ph.D., Member of the Board of Directors, listed in the Commercial Register at the Municipal Court of Hradec Králové, section B, insert 2629 (**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“**) and [REDACTED] (**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 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 26. listopadu 2020 ve znění dodatku č. 1 ze dne 14. října 2022 (dále jen „Smlouva“), mezi **Nemocnice Pardubického kraje, a.s.**, se sídlem Kyjevská 44, 532 03, Pardubice, Česká republika, IČO: 27520536, DIČ: CZ27520536, zastoupena: MUDr. Tomášem Gottvaldem, MHA, předsedou představenstva a MUDr. Vladimírem Ningerem, Ph.D., členem představenstva, zapsaná v Obchodním rejstříku vedeném Krajským soudem v Hradci Králové oddíl B, vložka 2629 (**„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, zastoupená Ing. Evou Falbrovou, jednatelkou (**„IQVIA“**), a [REDACTED] (**„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 tímto Dodatkem 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, 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*

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*::

<b>Double Blind Phase</b>
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
Urine collection and urinalysis (local) were added at <b>Week 156/ED/EOT visit</b>
Removal of IP dispensation at <b>Week 156/ED/EOT visit</b>
Single 12-lead ECG and copies of diagnostic films added at <b>Week 96 visit</b>

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*:

<b>Dvojitě zaslepené období</b>
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.
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).
U kontrolní návštěvy <b>T156/ED/EOT</b> byl odstraněn výdej hodnoceného přípravku.
U <b>kontrolní návštěvy v 96. týdnu</b> byly doplněny jeden 12svodový EKG a kopie diagnostických filmů.

Data entry, Patient travel, and Meal added to <b>Teriflunomide level Visit</b>
<b>OLE Phase</b>
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
<b>Conditional Procedures</b>
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’

Do <b>návštěvy s měřením koncentrace teriflunomidu</b> bylo doplněno zadávání údajů, cestovné a občerstvení pro pacienta.
<b>Období OLE</b>
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
<b>Úkony prováděné podle potřeby</b>
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 13 April 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended as follows:**

**D.BUDGET TABLE**

**DOUBLE BLIND PERIOD**

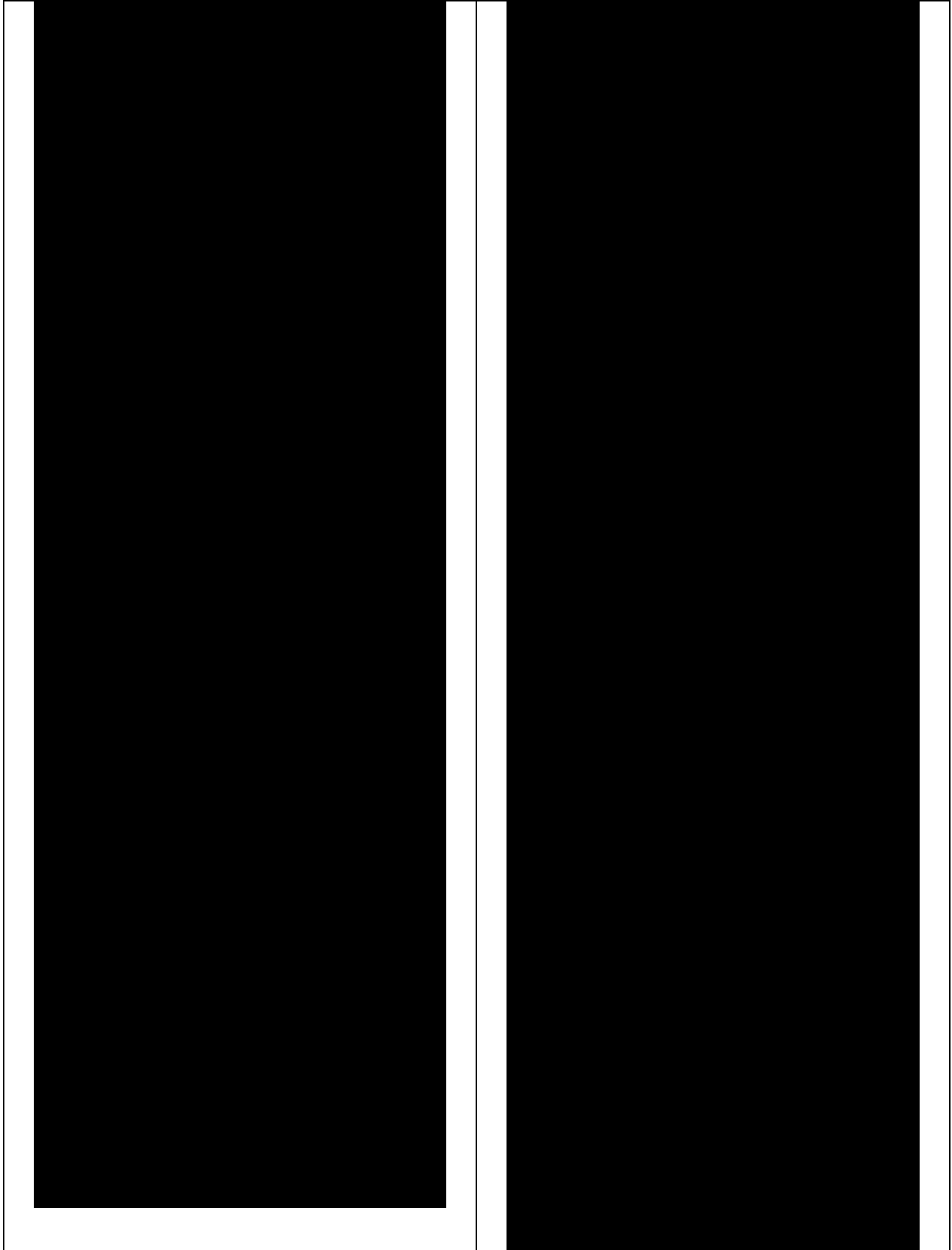
--



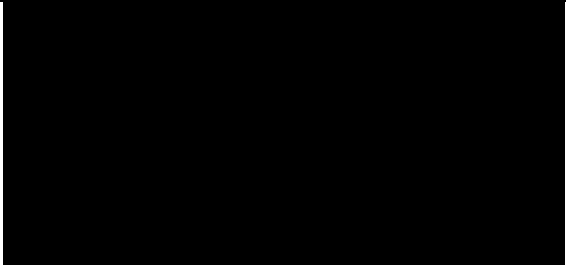

**1. S účinností od 14. dubna 2023 se Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) mění takto:**

**D. TABULKA ROZPOČTU**

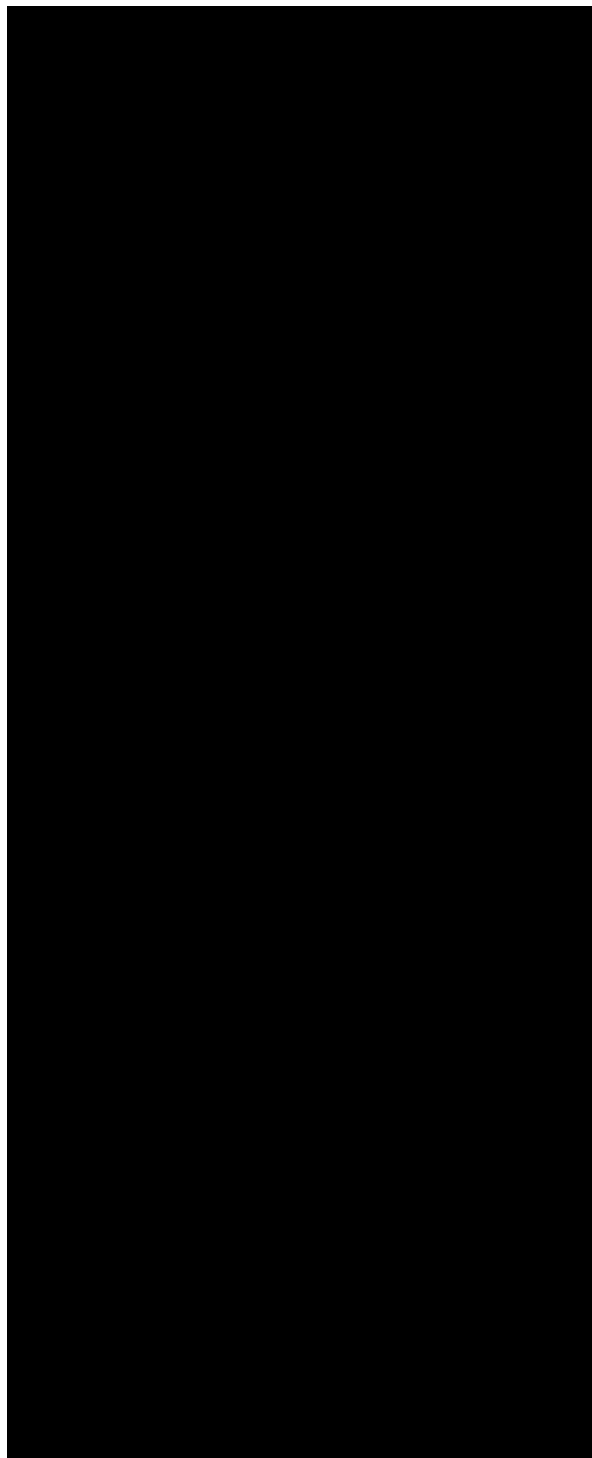
**DVOJITĚ ZASLEPENÉ OBDOBÍ**

--



 	 
--	---

**Open-label Extension Period**

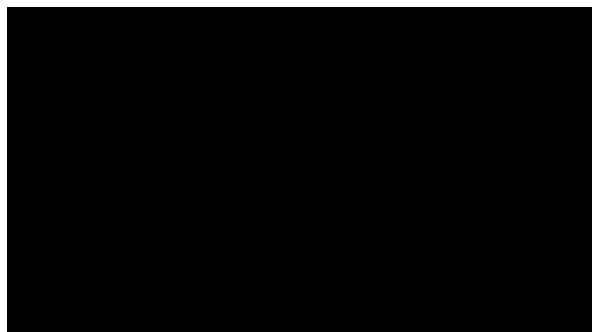


**Otevřené pokračovací období**



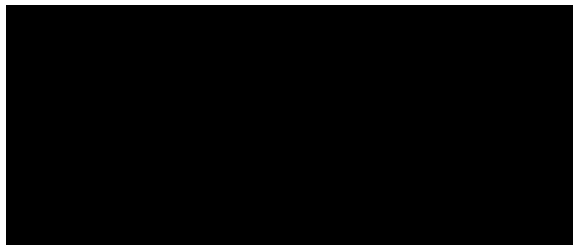
\* SFU is not applicable for participants entering the long-term follow-up study under a separate protocol.

### Open-label Extension Period MRI SUBSTUDY



\* SFU se nevztahuje na účastníky, kteří vstupují do dlouhodobé následné studie na základě samostatného protokolu

### Otevřené pokračovací období PODSTUDIE SE SNÍMKOVÁNÍM MR

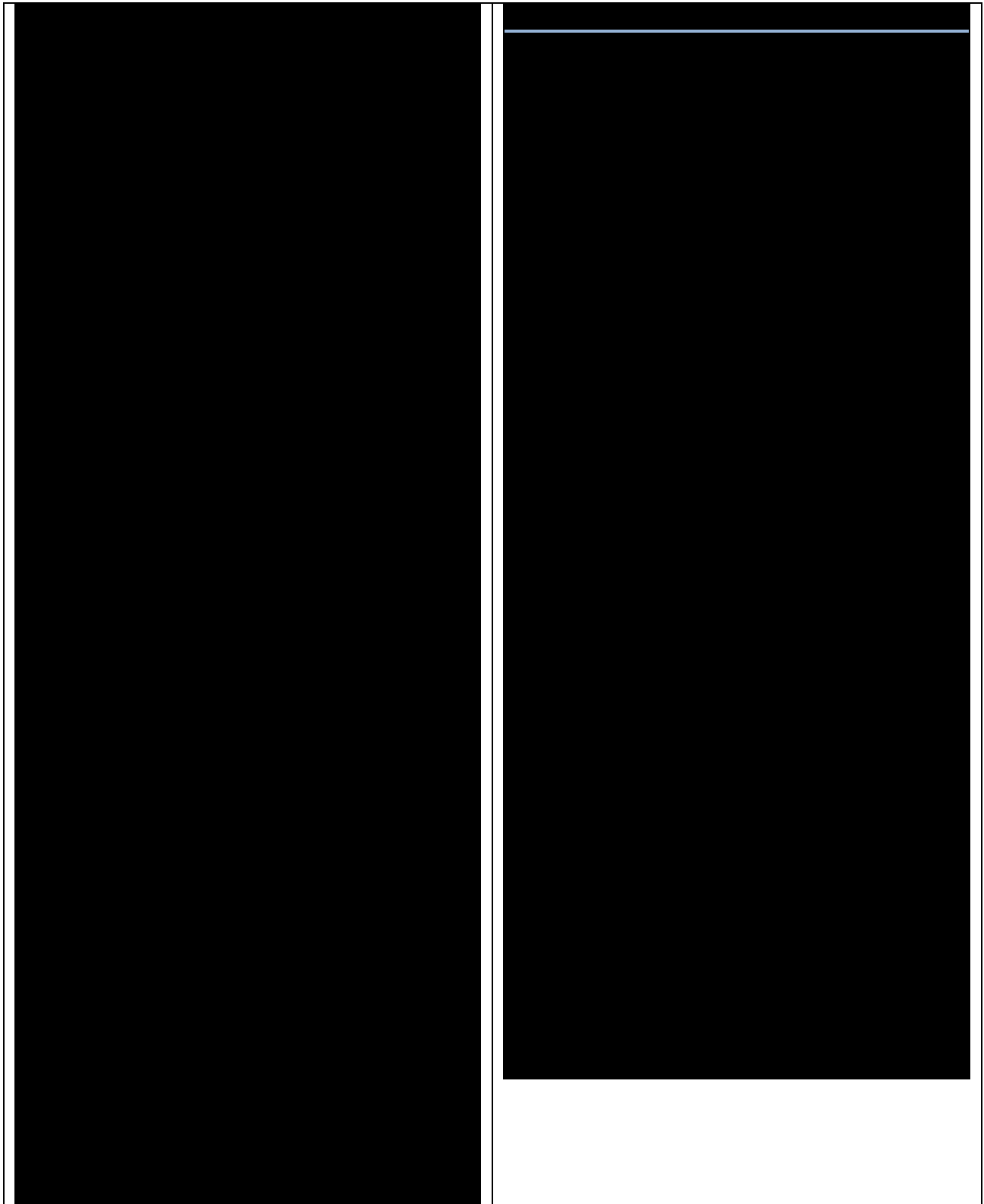


#### **K. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)**

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.





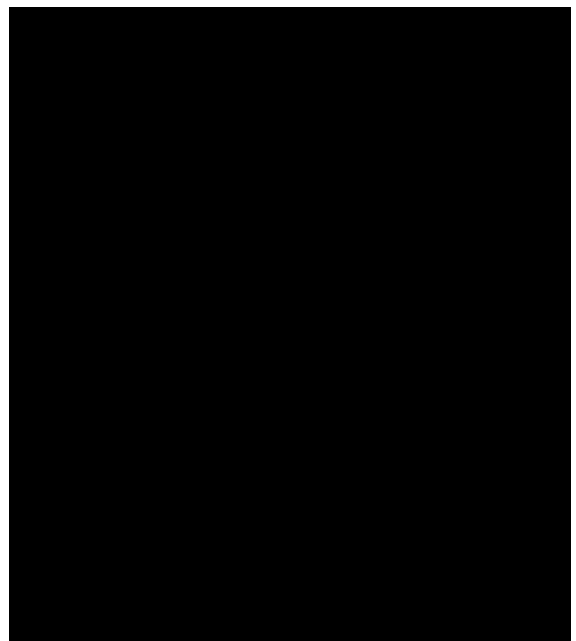
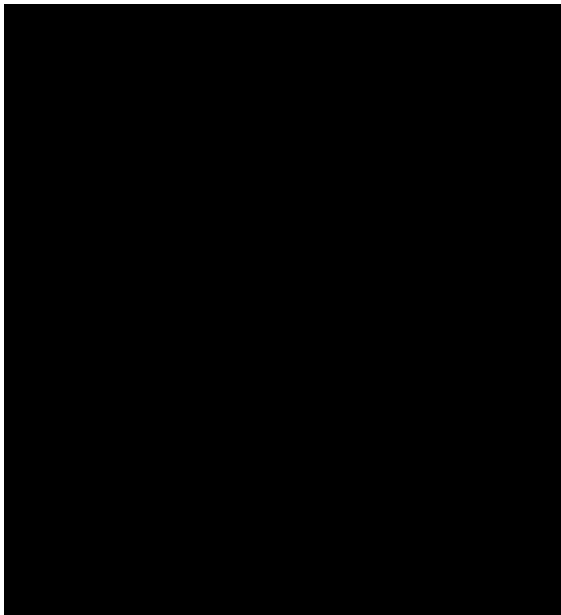
--	--

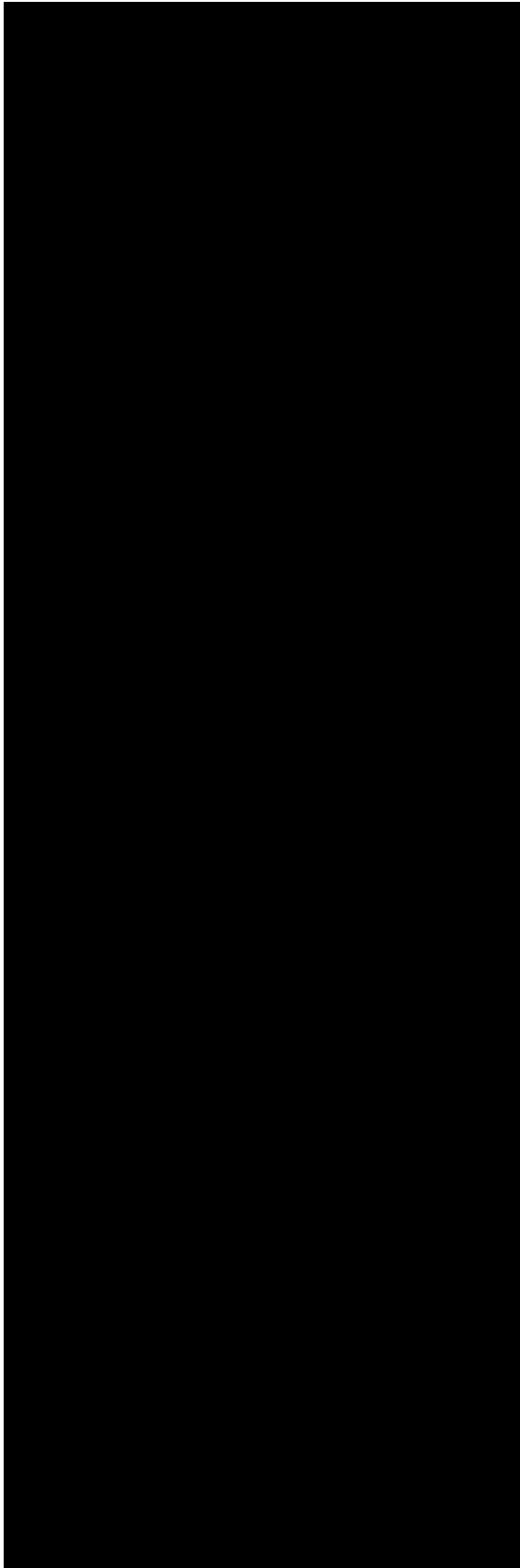
**2. Effective as of 14 July 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A) is hereby amended as follows:**

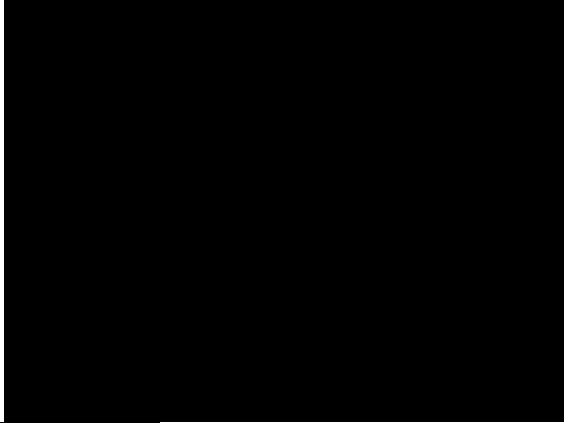
**2. S účinností od 14. července 2023 se Rozpočet a rozpis plateb (Příloha A) mění takto:**

**Double-blind Treatment Period(DBTP)**

**Období dvojitě zaslepené léčby(DBTP)**



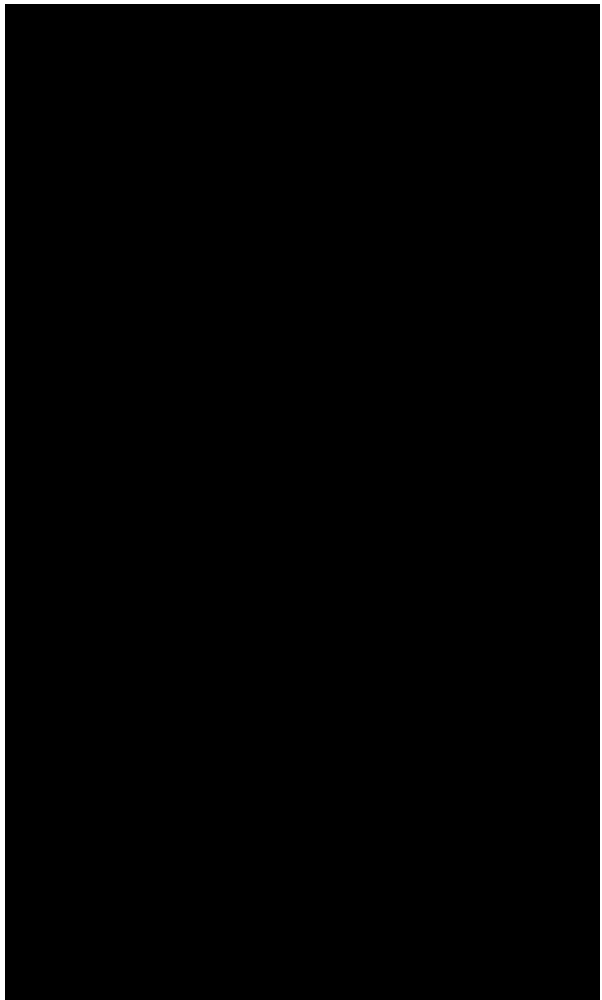
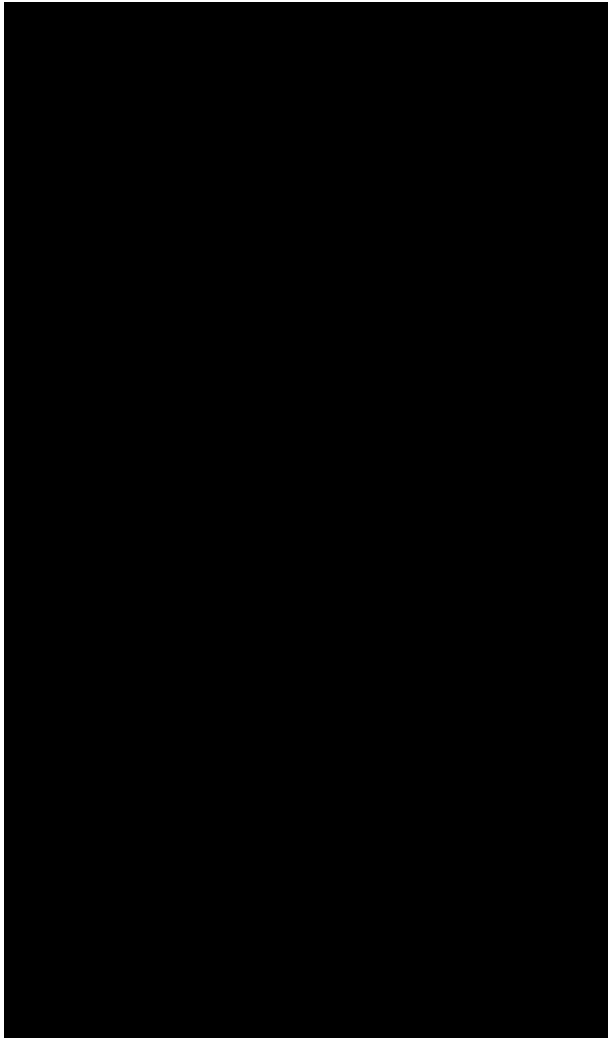




\* 

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

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

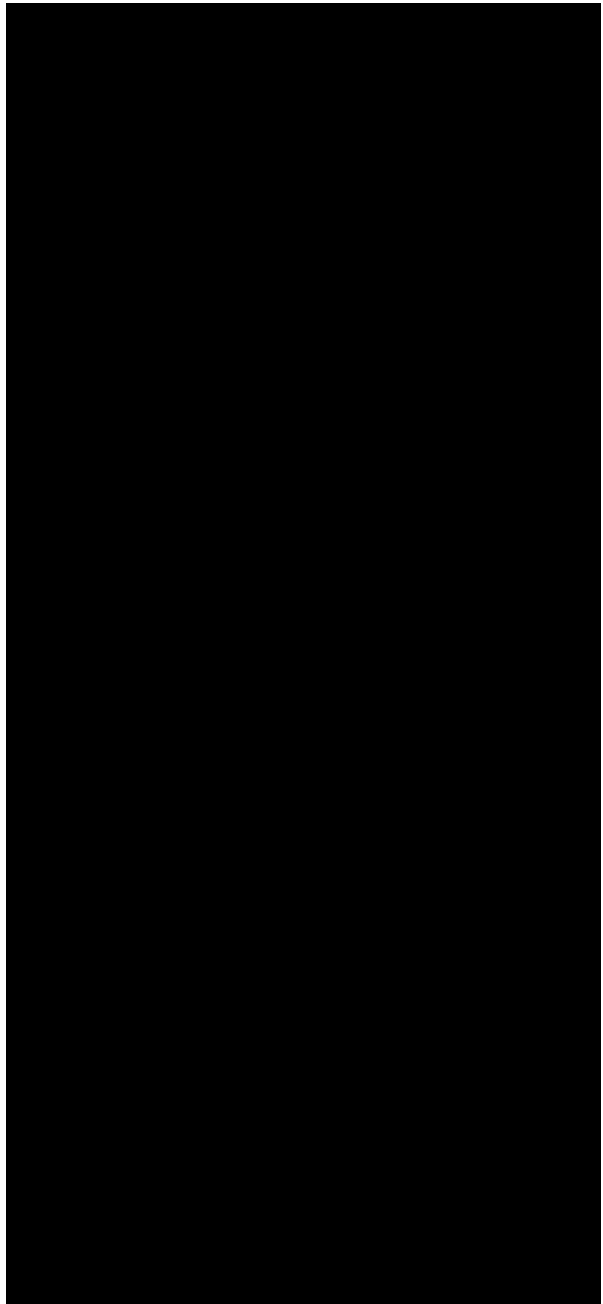


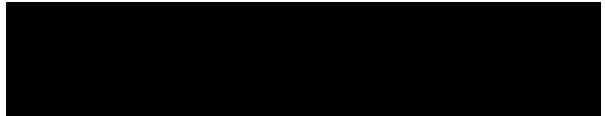
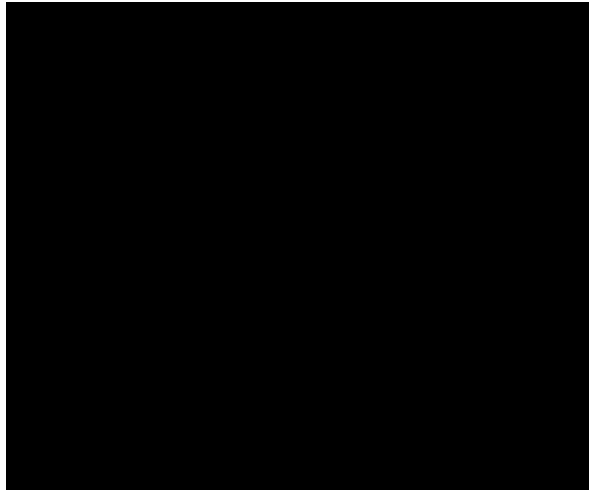


**Open-label Extension Period A&B&C**



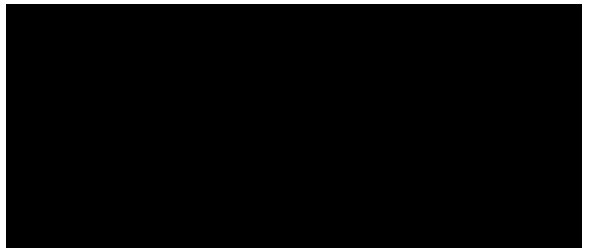
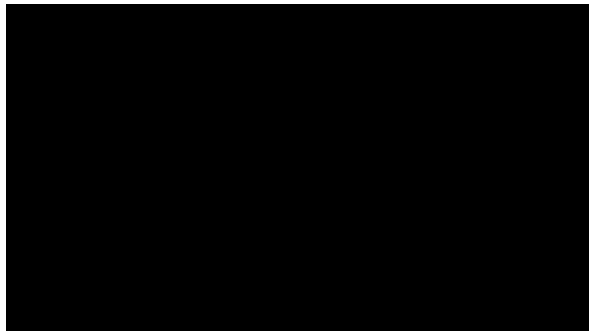
**Otevřené pokračovací období A, B a C**





**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 1 900 000.

Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 1 je 1 900 000,-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 Nemocnice Pardubického kraje a.s.**

**By: MUDr. Tomáš Gottvald, MHA**

**Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): Chairperson of the Board of Directors**

**Signature:**

**Date: 20.12.2023**

**By: MUDr. Vladimír Ninger, Ph.D.**

**Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): Member of the Board of Directors**

**Signature:**

**Date: 20.12.2023**

**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 Czech Republic s.r.o., na základě plné moci**

**Jméno:**

**Funkce:**

**Podpis:**

**Datum: 11.12.2023**

**NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ  
PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE  
Nemocnice Pardubického kraje a.s.  
Jméno: MUDr. Tomáš Gottvald, MHA**

**Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Poskytovatel): Předseda představenstva  
Podpis:**

**Datum: 20.12.2023**

**Jméno: MUDr. Vladimír Ninger, Ph.D.**

**Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Poskytovatel): Člen představenstva**

**Podpis:**

**Datum: 20.12.2023**

**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](http://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: 8.1.2024

**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](http://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, dvojitě zaslepené, dvojitě maskované, aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze III, s paralelními skupinami, porovnávací 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: 8.1.2024