

**First Amendment to the Clinical Trial
Agreement
Protocol # 382-201-00001**

**První dodatek ke smlouvě o provedení
klinického hodnocení
Číslo protokolu 382-201-00001**

This First Amendment (“Amendment”), dated as of the last date of the last signature and effective as of the date of publication into the Contracts Registry (the “Effective Date”) between

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. with a principal place of business at 2440 Research Blvd., Rockville, MD 20850 (“Sponsor”)

And

Národní ústav duševního zdraví, state-funded organisation, , with a place of business at Topolová 748, 250 67 Klecany, Czech Republic, Company ID No.:00023752, represented by [REDACTED] (“Center”)

with its employee, [REDACTED], with a place of business at Topolová 748, 250 67 Klecany, Czech Republic (“Principal Investigator”), who is not a party to this Agreement.

By separate agreement, Sponsor has engaged Syneos Health, LLC, having a principal place of business at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA and Syneos Health UK Limited having a principal place of business at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom (“Syneos Health” or “CRO”) as the clinical research organization to handle the site contracting for the Study and has authorized Syneos Health to execute this Amendment on behalf of Sponsor.

WHEREAS, the parties desire to modify the Clinical Trial Agreement with an effective date of 16 March 2023, date of publication in Contracts Registry (“Agreement”) entitled “ A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-

Tento první dodatek (dále jen „dodatek“), datovaný dnem posledního podpisu a účinný ke dni uveřejnění v registru smluv (dále jen „datum účinnosti“), uzavřely následující smluvní strany:

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. se sídlem 2440 Research Blvd., Rockville, MD 20850 (dále jen „zadavatel“),

a

Národní ústav duševního zdraví, příspěvková organizace se sídlem Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká republika, IČ 00023752, zastoupena [REDACTED] (dále jen „centrum“)

s jeho zaměstnancem, [REDACTED], se sídlem Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká republika (dále jen „hlavní zkoušející“), který není smluvní stranou této smlouvy.

V samostatné smlouvě zapojil zadavatel společnost Syneos Health, LLC se sídlem 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA a společnost Syneos Health UK Limited, se sídlem Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Spojené království. („Syneos Health“ nebo „CRO“) jako smluvní výzkumnou organizaci do uzavírání smluv pracoviště pro tuto studii, a pověřil společnost Syneos Health k uzavření tohoto dodatku jménem zadavatele.

VZHLEDEM K TOMU, ŽE si smluvní strany přejí upravit smlouvu o provedení klinického hodnocení s datem účinnosti 16. března 2023, datum zveřejnění v registru smluv (dále jen „smlouva“) s názvem „Multicentrické,

OPDC –Protocol Number 382-201-00001 –Site Name Národní ústav duševního zdraví –PI Name doc. [REDACTED] / OPDC – Číslo protokolu 382-201-00001 – Název pracoviště Národní ústav duševního zdraví – Jméno hlavního zkoušejícího [REDACTED]

blind, Placebo-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Flexible Doses of SEP-363856 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder” and any amendments thereto (the “Study”);

randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 2/3, hodnotící bezpečnost a účinnost flexibilních dávek přípravku SEP-363856 jako přídatné terapie léčby při léčbě dospělých s těžkou depresivní poruchou“, ve znění jakýchkoli pozdějších dodatků (dále jen „klinické hodnocení“);

WHEREAS, Sponsor, Principal Investigator and Center in accordance with Section 25 of the Agreement, desire to modify the specific language, the Parties agree to the following modifications to the Agreement:

VZHLEDEM K TOMU, že si zadavatel, hlavní zkoušející a centrum v souladu s článkem 25 smlouvy přejí upravit konkrétní znění, se smluvní strany dohodly na následujících změnách smlouvy:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. The Schedule B (Final Budget) to the Agreement is deleted in its entirety and replaced with Schedule B (Final budget) as attached to this Amendment to reflect that reimbursement for Caregivers has been added, which shall be payable as of the date of the EC and/or RA approval and also account for Study subject travel expense for follow-up, unscheduled or ad hoc visits that is not already included in Study Subject visits, which shall be payable retroactively as of effective date of the Agreement.</p> | <p>1. Příloha B (Konečný rozpočet) se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se Přílohou B (Konečný rozpočet), která je přiložena k tomuto dodatku tak, aby odrážela, že do ní byla doplněna úhrada pro pečovatele, která bude splatná k datu schválení EK a/nebo RA a také zaúčtování částky za cestovní výdaje subjektu hodnocení za následnou, neplánovanou nebo ad hoc návštěvu, která již není zahrnuta v Návštěvách subjektu hodnocení a která je splatná zpětně od data účinnosti smlouvy.</p> |
| <p>2. The Schedule C (Schedule of Payments) of the Agreement shall be deleted and replaced with the Schedule C (Schedule of Payments) attached to this Amendment, to reflect a change in payment frequency.</p> | <p>2. Příloha C (Harmonogram plateb) Smlouvy se zrušuje a nahrazuje se přílohou C (Harmonogram plateb) přiloženým k tomuto dodatku, aby se zohlednila změna frekvence plateb.</p> |

All other provisions of the original Agreement and subsequent Amendments shall remain unaltered and given full force and effect.

Všechna ostatní ustanovení původní smlouvy a následných dodatků zůstávají nezměněna a mají plnou platnost a účinnost.

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW]

[NÁSLEDUJE STRANA S PODPISY]

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned, intending to be legally bound, have duly executed, or caused to be executed, this First Amendment as of the last date of signature. The undersigned further asserts that he/she possesses the actual authority to enter into this Amendment on behalf of his/her corporation or business entity.

NA DŮKAZ ČEHOŽ níže podepsaní zástupci, s úmyslem být právně zavázáni, řádně uzavřeli tento první dodatek, který vstoupil v platnost dnem posledního podpisu. Níže podepsaný/podepsaná dále potvrzuje, že disponuje skutečnou pravomocí uzavřít tento dodatek jménem své společnosti nebo podnikatelského subjektu.

Agreed to and Accepted:

Souhlasí a přijímá:

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. by Syneos Health UK Limited as its attorney-in-fact

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. prostřednictvím svého zplnomocněného zástupce, společnosti **Syneos Health UK Limited**

By / Podpis: _____

Name / Jméno: [REDACTED]

Title / Funkce: Manager SSU & Regulatory

Date / Datum: _____

CENTER / CENTRUM:

**READ AND ACKNOWLEDGED /
PŘEČETL A VZAL NA VĚDOMÍ
PRINCIPAL INVESTIGATOR / HLAVNÍ
ZKOUŠEJÍCÍ:**

By / Podpis: _____

By / Podpis: _____

Name / Jméno: [REDACTED]

Name / Jméno: [REDACTED]

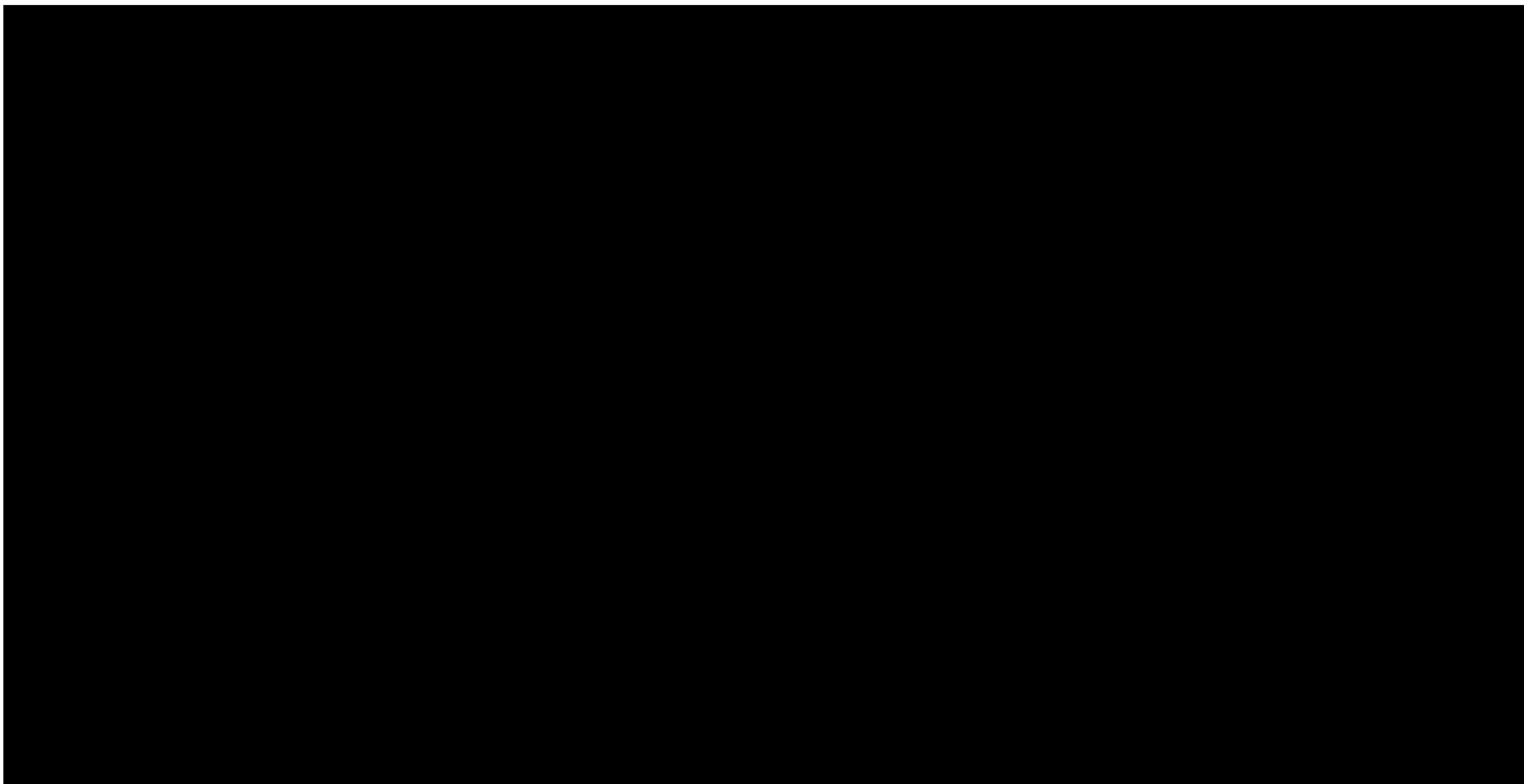
Title / Funkce: Director / Ředitel

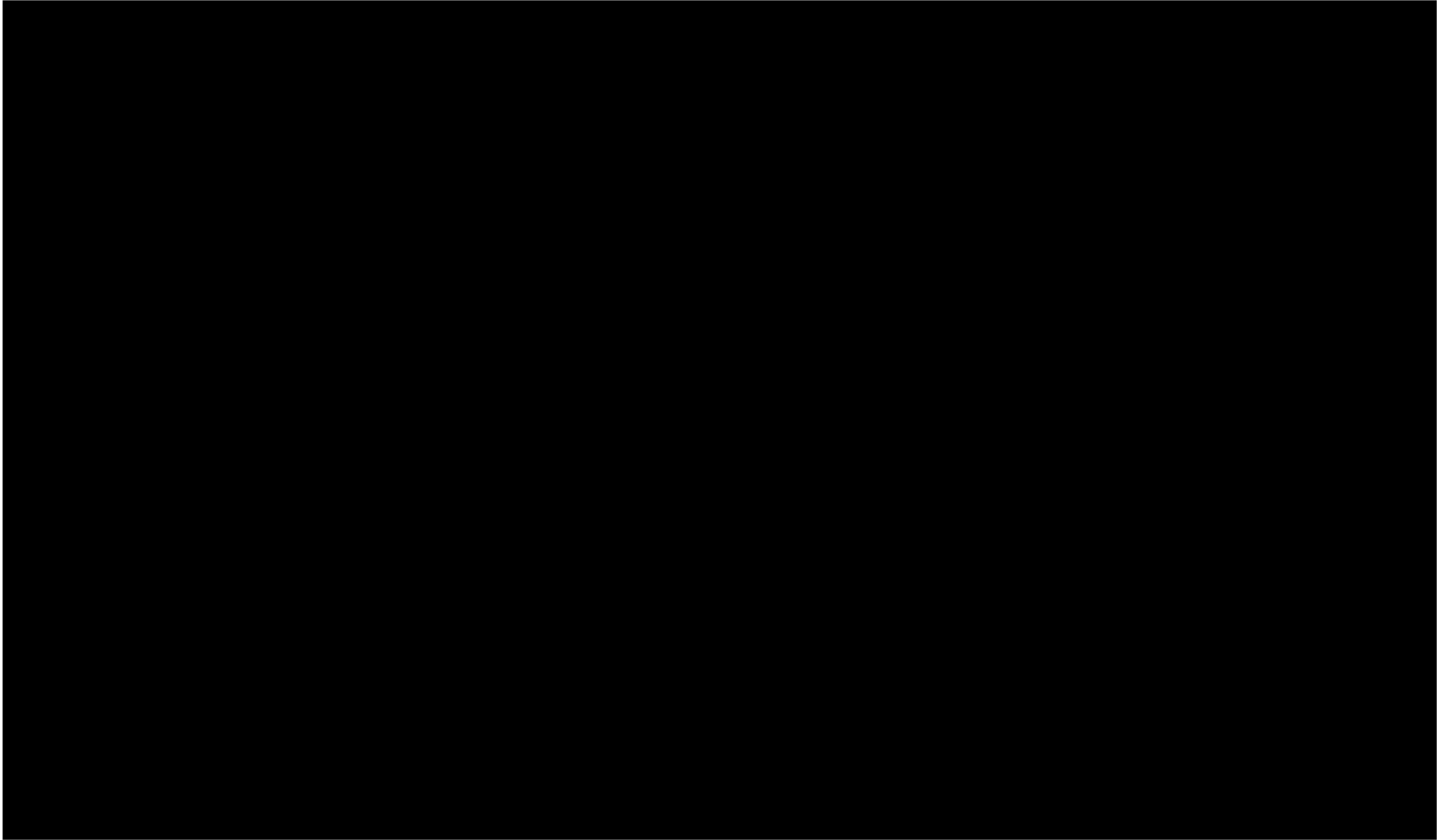
Title / Funkce: Principal Investigator / Hlavní zkoušející

Date / Datum: _____

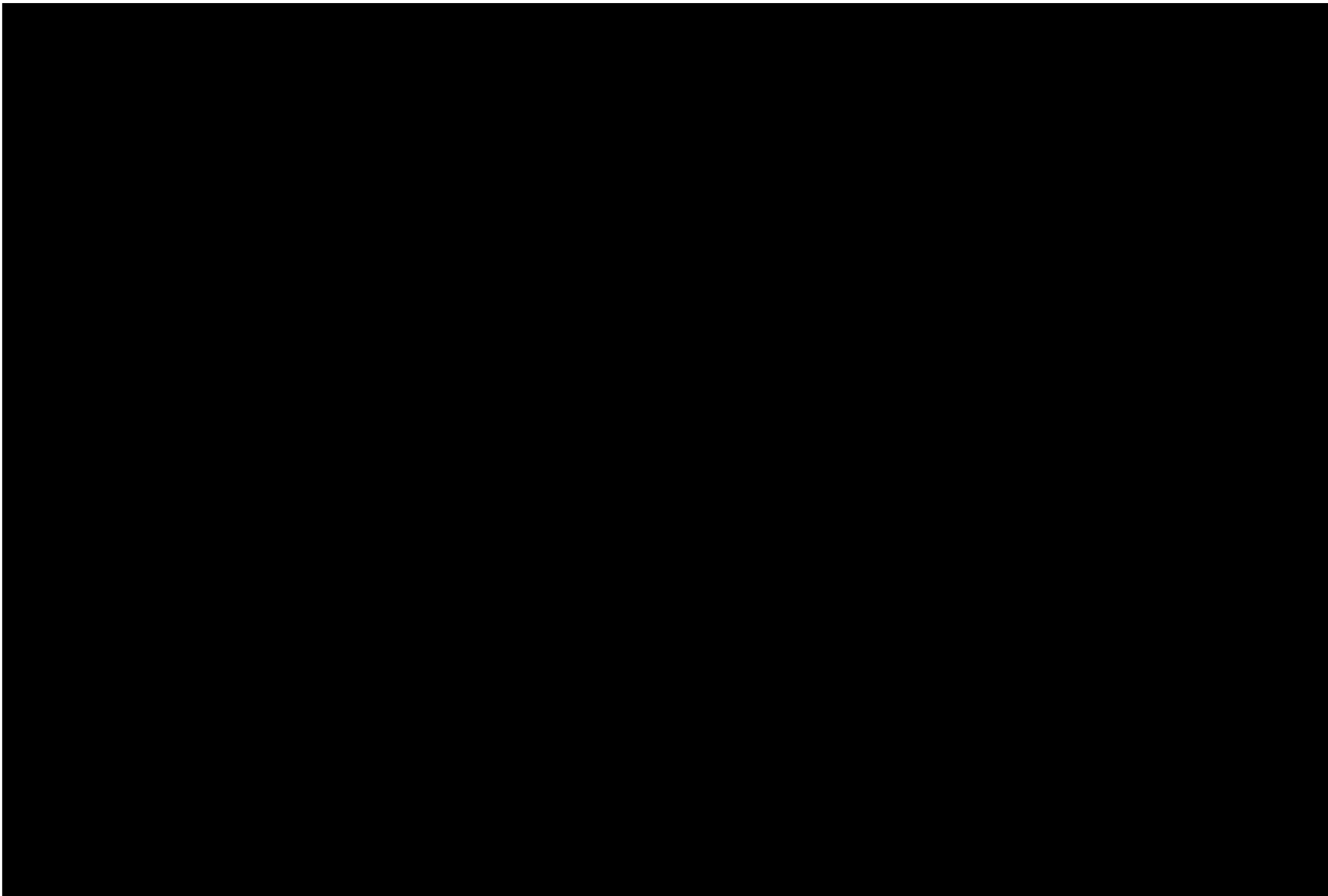
Date / Datum: _____

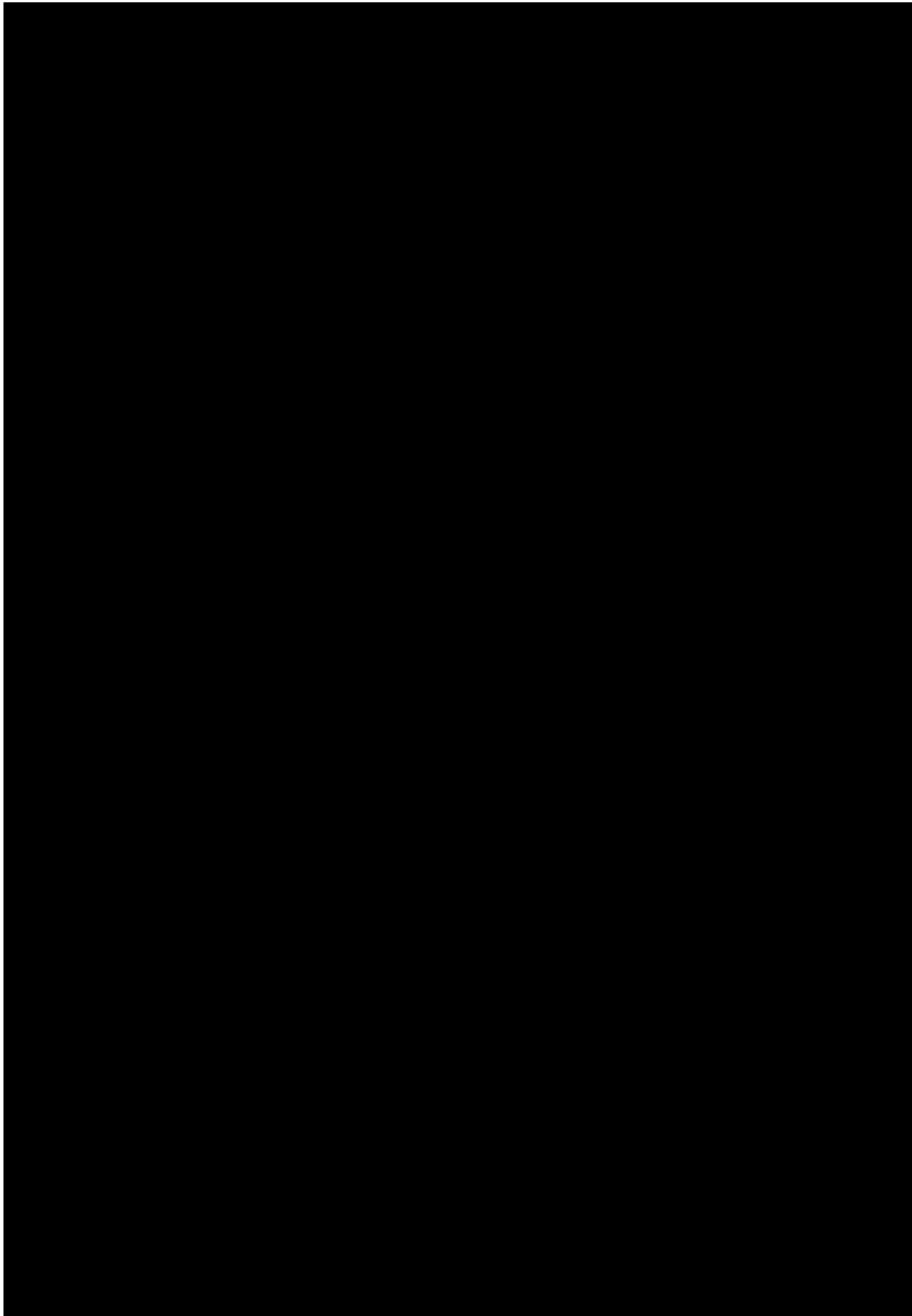
SCHEDULE B	PŘÍLOHA B
Protocol# 382-201-00001	Č. protokolu 382-201-00001
FINAL BUDGET	KONEČNÝ ROZPOČET
Sponsor Name: / Název zadavatele:	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (OPDC)
Protocol / Version: / Protokol / verze:	382-201-00001; 1.0, 12 May 2022 / 1.0, 12. května 2022 PA1, 01-Sep-2022 / PA1 1. září 2022
Country: / Země:	Czech Republic / Česká republika
Currency: / Měna:	CZK / Kč
Site PI: / Hlavní zkoušející v centru:	[REDACTED]
Indication: / Indikace:	Major Depressive Disorder / Velká depresivní porucha

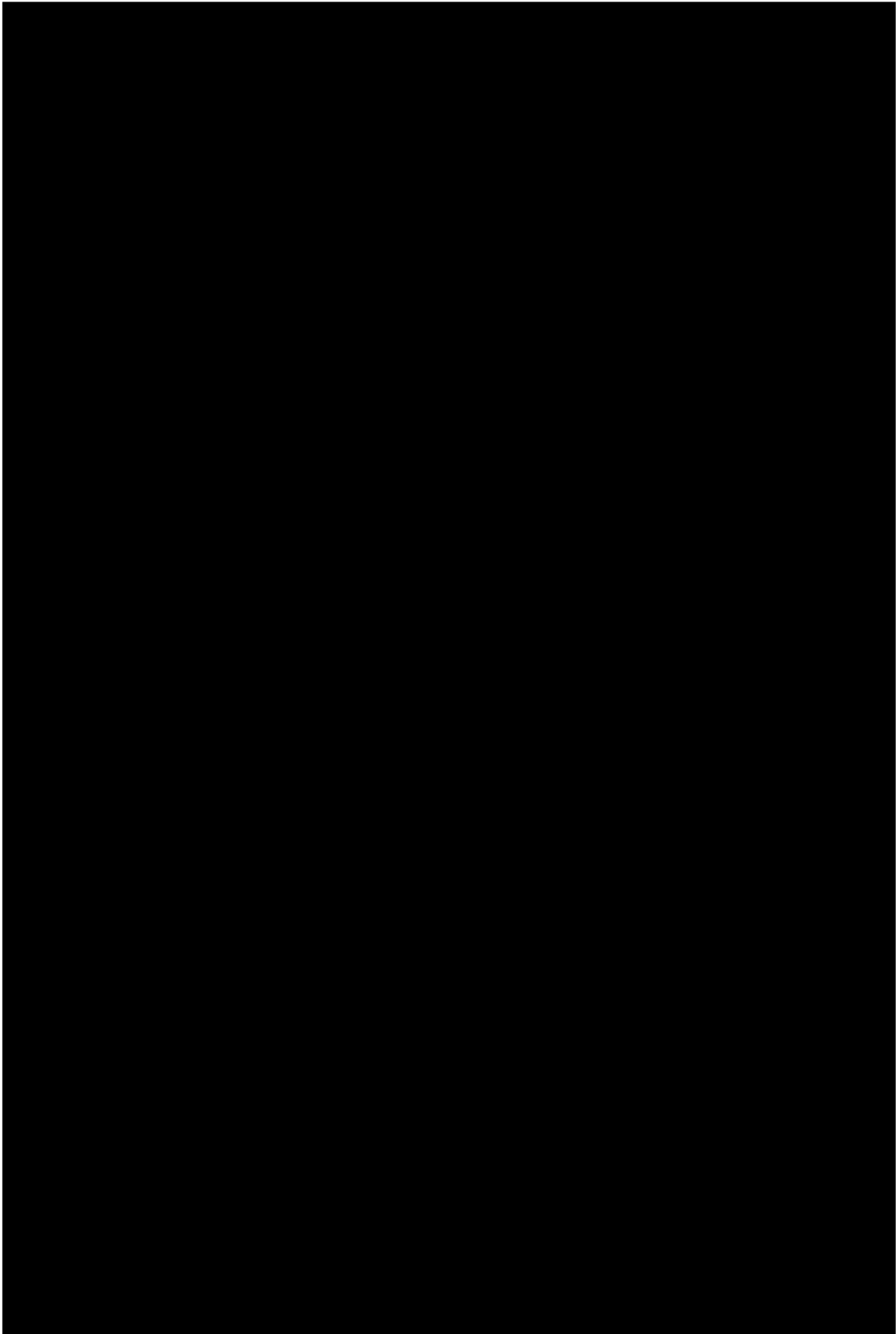




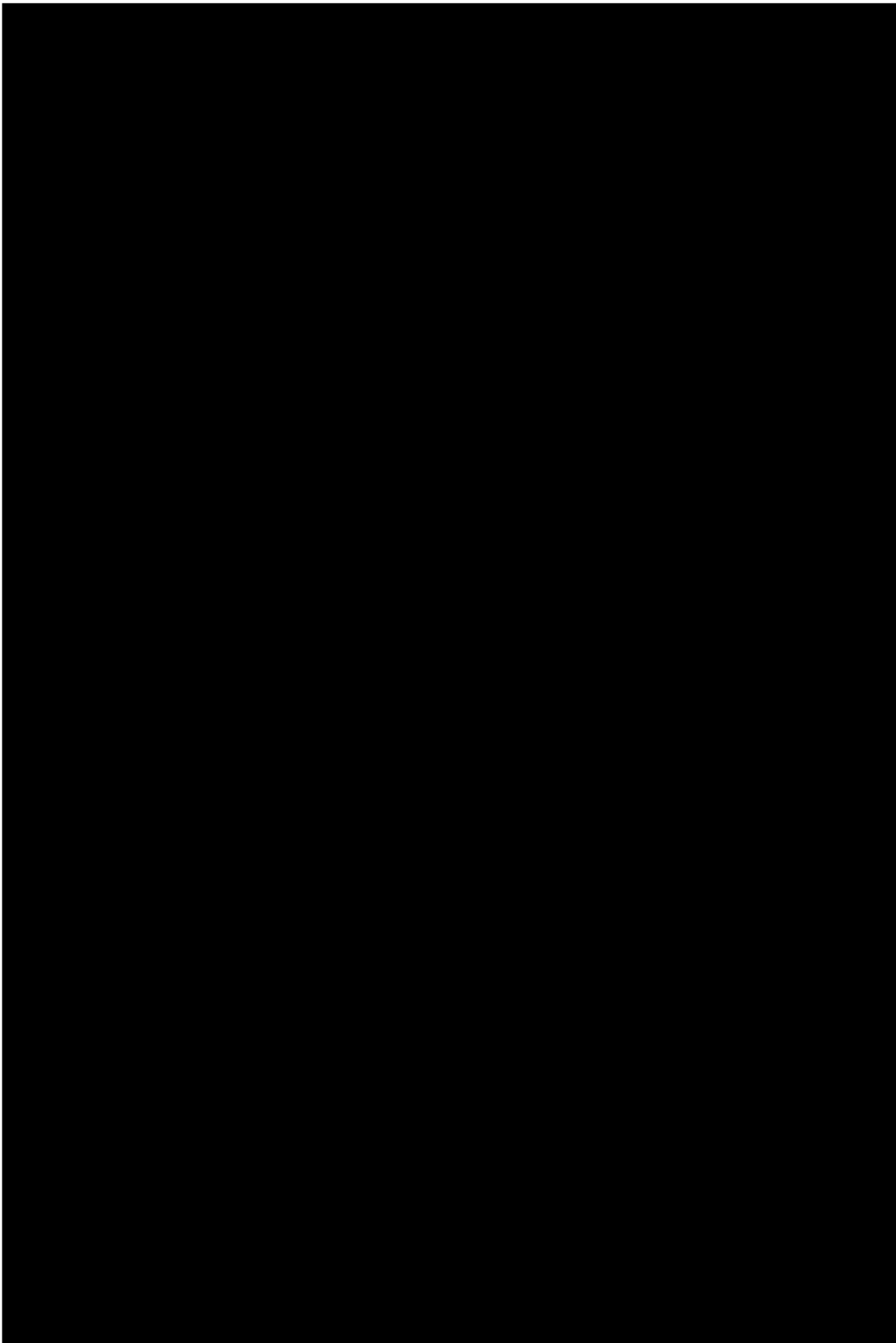


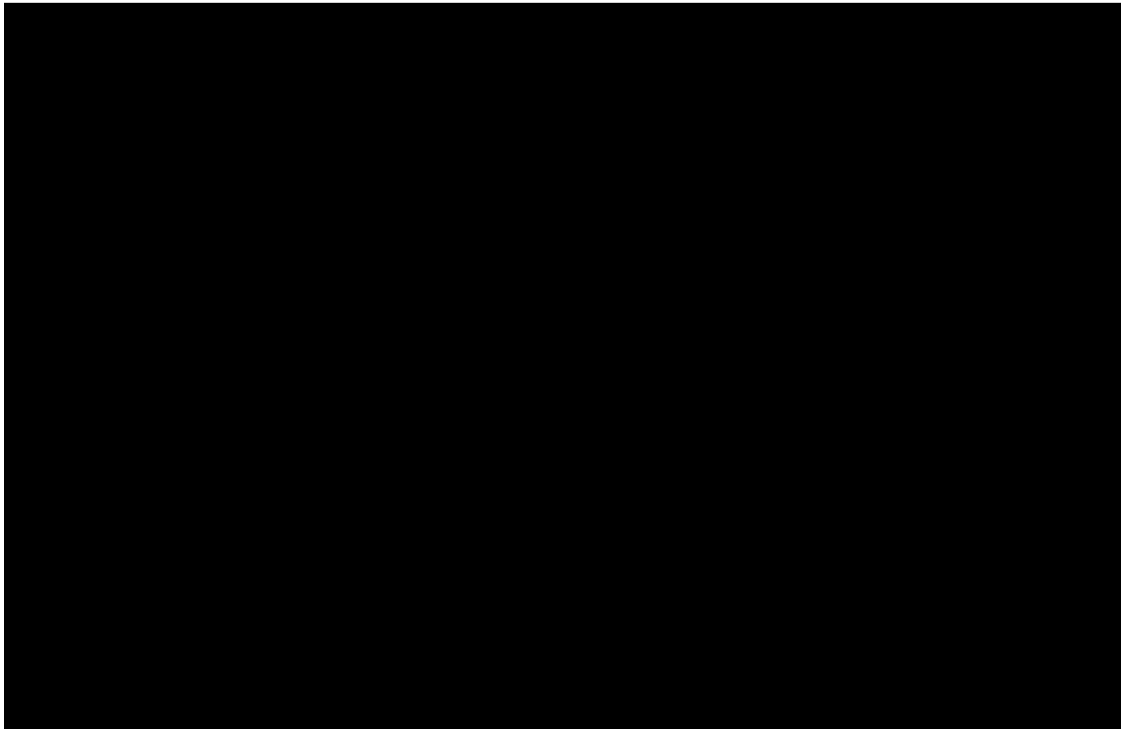






OPDC –Protocol Number 382-201-00001 –Site Name Národní ústav duševního zdraví –PI Name doc.
[redacted] / OPDC – Číslo protokolu 382-201-00001 – Název pracoviště Národní ústav
duševního zdraví – Jméno hlavního zkoušejícího [redacted]





SCHEDULE C	PŘÍLOHA C
SCHEDULE OF PAYMENTS	HARMONOGRAM PLATEB
1. Amounts Payable.	1. Splatné částky.
CRO will pay the Center or the Payee, if different than the Center and as listed in Section 5.5 of this Schedule C , the total, less 10%, for each Completed Subject visit as outlined in the Schedule B “Final Budget.” CRO will pay 90% of amounts earned and withhold 10% for the Final Payment as outlined below.	CRO zaplatí centru nebo příjemci platby, pokud se liší od centra a jak je uvedeno v části 5.5 této přílohy C , celkovou částku, sníženou o 10 %, za každou návštěvu dokončeného subjektu, jak je uvedeno v příloze B „Konečný rozpočet“. CRO zaplatí 90 % získaných částek a strhne 10 % pro konečnou platbu, jak je uvedeno níže.
1.1. The maximum number of Evaluable Subjects can be changed only if Clinical Trial Sponsor agrees in writing that:	1.1. Maximální počet hodnotitelných subjektů lze změnit pouze v případě, že zadavatel písemně souhlasí s tím, že:
1.1.1. additional Evaluable Subjects be enrolled in the Study; and/or	1.1.1. do klinického hodnocení budou zařazeny další hodnotitelné subjekty; a/nebo
1.1.2. the maximum number of Evaluable Subjects be reduced (to a number which is not less than the Study Subjects enrolled by the Center in an ongoing Study at the time of such request).	1.1.2. bude snížen maximální počet hodnotitelných subjektů (na počet, který není nižší než počet subjektů zařazených do centra do probíhajícího klinického hodnocení v době takové žádosti).
1.2. Center shall use its best efforts to complete enrollment of all Study Subjects within <u>twenty</u> (20) months of Study initiation. Clinical Trial Sponsor may terminate this Agreement immediately, if:	1.2. Centrum vynaloží veškeré úsilí k dokončení zařazování všech subjektů hodnocení do <u>dvacet</u> (20) měsíců od zahájení klinického hodnocení. Zadavatel může tuto smlouvu okamžitě vypovědět, pokud:
1.2.1. Center does not enroll an adequate number of Study Subjects, as determined by Clinical Trial Sponsor in its sole discretion; or	1.2.1. Centrum nezařadí dostatečný počet subjektů hodnocení, jak stanoví zadavatel podle vlastního uvážení; nebo
1.2.2. all essential documents have not been executed and received by Clinical Trial Sponsor within (2-3) weeks of Center’s receipt of IEC and/or RA’s written approval.	1.2.2. všechny nezbytné dokumenty nebyly zadavatelem vyhotoveny a obdrženy do (2-3) týdnů od doby, kdy centrum obdrželo písemné schválení od IEC a/nebo RA.
2. Payment.	2. Platba.
During the Term of this Agreement, Clinical Trial Sponsor agrees to pay Payee an amount in accordance with the Final Budget, with 10% of such per Completed Subject visit amounts held back to constitute the final payment below. Payments will be made by Clinical Trial Sponsor’s designated payer (“Payer”) to the Payee as set forth in Schedule B and based on completed visits and treatment related costs in accordance with Schedule B as captured by verified data entry, unless otherwise noted in the Agreement. Invoices are due within 60 days of receipt, provided they are correctly itemised. Payments shall constitute full and complete payment for participation in the Study by the Center and the Principal Investigator,	Během doby platnosti této smlouvy se zadavatel zavazuje zaplatit příjemci částku v souladu s konečným rozpočtem, přičemž 10 % z těchto částek za každou dokončenou návštěvu subjektu bude zadrženo jako níže uvedená závěrečná platba. Platby budou prováděny určeným plátcem zadavatele (dále jen „plátce“) ve prospěch příjemce, jak je uvedeno v příloze B a na základě dokončených návštěv a nákladů souvisejících s léčbou v souladu s přílohou B , jak je zaznamenáno ověřeným zadáním údajů, pokud není ve smlouvě uvedeno jinak. Splatnost faktur je 60 dní od jejich obdržení, pokud jsou správně položkově rozepsány. Platby představují úplnou a kompletní

OPDC –Protocol Number 382-201-00001 –Site Name Národní ústav duševního zdraví –PI Name doc.

OPDC – Číslo protokolu 382-201-00001 – Název pracoviště Národní ústav duševního zdraví – Jméno hlavního zkoušejícího

including but not limited to overhead and out-of-pocket expenses. Clinical Trial Sponsor shall have no other payment obligations hereunder in relation the budget. Site shall ensure that Study Subject data, as required in the Protocol, is entered into the CRFs in accordance with Section 2.2 Case Report Forms of this Agreement.	úhradu za účast v klinickém hodnocení ze strany centra a hlavního zkoušejícího, mimo jiné včetně režijních nákladů a hotovostních výdajů. Zadavatel nebude mít žádné další platební povinnosti podle této smlouvy ve vztahu k rozpočtu. Pracoviště zajistí, aby údaje subjektů hodnocení, jak je požadováno v protokolu, byly zadány do formulářů CRF v souladu s oddílem 2.2, Záznamy subjektu hodnocení, této smlouvy.
3. Final Payment.	3. Závěrečná platba.
At the conclusion of the Study, all CRFs and Study-related documents will be promptly made available for Clinical Trial Sponsor review. The final payment of 10% withheld from milestone payments will be paid once:	Při ukončení klinického hodnocení budou všechny formuláře CRF a další dokumentace související s klinickým hodnocením neprodleně poskytnuty zadavateli ke kontrole. Závěrečná platba ve výši 10 % zadržovaná z průběžných plateb bude vyplacena, jakmile:
1. all CRFs have been completed and received;	1. budou vyplněny a obdrženy všechny formuláře CRF;
2. data queries have been satisfied;	2. budou uspokojeny dotazy týkající se údajů;
3. all Study Drug (as applicable), Comparator Drug has been destroyed, devices, equipment and Study Technology have been returned; and	3. veškeré hodnocené léky (podle potřeby), srovnávací přípravky byly zničeny, zařízení, vybavení a technologie klinické hodnocení budou vráceny; a
4. all close out issues are resolved, and procedures completed, including final IEC and/or RA notification.	4. všechny uzavřené problémy budou vyřešeny a postupy dokončeny, včetně závěrečného oznámení IEC a/nebo RA.
4. Reconciliation.	4. Vyrovnání.
Payer will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any. Center will promptly reimburse Payer amounts overpaid within thirty (30) days of notification by Payer.	Plátce provede konečné vyrovnání všech plateb vyplacených k aktuálnímu datu s celkovou dlužnou částkou a okamžitě uhradí příjemci plateb případně nezaplacené částky. Centrum neprodleně vrátí plátcovi veškeré přeplatky, nejpozději však do třiceti (30) dnů od upozornění plátcem.
5. Compensation and Payment.	5. Odměna a úhrady.
5.1. <u>Final Invoice Submission:</u> Center and Principal Investigator agree that all payments due hereunder shall be requested from Payer within sixty (60) days of Site Closure and from the Center's confirmation that the request and documentation for invoicing were received by Center (as defined below). Correct and valid invoices, where applicable, shall be addressed as outlined below. Center and Principal Investigator further agree it is the responsibility of the Center and/or Principal Investigator to ensure correct and valid invoices, where applicable, together with any required amendments, are received by Payer within sixty (60) days of Site Closure. None of CRO, Payer, nor Clinical Trial Sponsor will be liable for any	5.1. <u>Předložení závěrečné faktury:</u> Centrum a hlavní zkoušející souhlasí s tím, že všechny platby splatné podle této smlouvy budou požadovány od plátce do šedesáti (60) dnů od uzavření pracoviště a potvrzení centra, že výzvu a podklady k fakturaci obdrželo (jak je definováno níže). Správné a platné faktury musí být adresovány tak, jak je uvedeno níže. Centrum a hlavní zkoušející dále souhlasí s tím, že je odpovědností centra a/nebo hlavního zkoušejícího zajistit správné a platné faktury, případně spolu s veškerými požadovanými změnami, které plátce obdrží do šedesáti (60) dnů po uzavření pracoviště. CRO, plátce ani zadavatel nenesou odpovědnost za

OPDC –Protocol Number 382-201-00001 –Site Name Národní ústav duševního zdraví –PI Name doc.

OPDC – Číslo protokolu 382-201-00001 – Název pracoviště Národní ústav duševního zdraví – Jméno hlavního zkoušejícího

payment to Center or Principal Investigator where receipt of a request is made, or a correct and valid invoice is provided, in a time period greater than sixty (60) days after Site Closure. "Site Closure" is defined as the date of CRO's final site closeout visit for the Protocol at Center.	jakoukoli platbu centru nebo hlavnímu zkoušejícímu, pokud je podána žádost nebo je poskytnuta správná a platná faktura, a to ve lhůtě delší než šedesát (60) dnů po uzavření pracoviště. „Uzavření pracoviště“ je definováno jako datum závěrečné návštěvy CRO pro uzavření pracoviště v souvislosti s tímto protokolem v centru.
5.2. <u>Pass-Through Expenses</u> : Center will be paid for additional non-procedural costs that are pre-approved by Clinical Trial Sponsor, as set forth in Schedule B . To request payment for such costs, Center will remit an itemized invoice to Clinical Trial Sponsor or its designee with documentation and receipts substantiating agreed-upon pass-through expenses. Any non-procedural pass-through expenses will be invoiced only in the amount actually incurred with no additional mark-up as shown in Schedule B .	5.2. <u>Přefakturované výdaje</u> : Centru budou proplaceny další výdaje nesouvisející s postupy v rámci klinického hodnocení, které předem schválí zadavatel ve smyslu přílohy B . Centrum požádá o úhradu těchto výdajů zadavatele nebo osobu jím určené položkově rozepsanou fakturou, včetně dokladů a stvrzenek potvrzujících příslušné přefakturovatelné výdaje. Tyto výdaje lze fakturovat pouze ve skutečně vynaložené výši bez jakékoli další přírážky, jak je uvedeno v příloze B .
Center will not receive any payments for pass through expenses whereby Center has failed to produce actual copy invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.	Centru nebudou proplaceny žádné přefakturované výdaje, pokud neposkytne kopie příslušných faktur nebo jinou dokumentaci jasně dokládající, že vzniklé výdaje byly skutečné, opodstatněné a ověřitelné v rozsahu odpovídajícím požadované částce.
5.3. <u>Site Travel Expenses</u> : The Center will be reimbursed for reasonable travel expenses, subject to prior approval, incurred as part of conducting the Study. No reimbursement will be made for travel expenses incurred by anyone other than authorized Study personnel. Center shall provide Payer with receipts associated with invoiced travel and/or other pass-through expenses. For clarity, these pre-approved travel expenses would apply to any reimbursement associated with travel to and from an investigator meeting, if deemed appropriate for this Study.	5.3. <u>Cestovní výdaje pracoviště</u> : Centru budou po předchozím schválení uhrazeny přiměřené cestovní výdaje vzniklé v rámci provádění klinického hodnocení. Cestovní výdaje vzniklé komukoli jinému než oprávněnému personálu klinického hodnocení nebudou hrazeny. Centrum poskytne plátcí účtenky spojené s fakturovanými cestovními a/nebo jinými přefakturovanými výdaji. Z důvodu přehlednosti by se tyto předem schválené cestovní výdaje vztahovaly na jakoukoli náhradu spojenou s cestou na schůzky se zkoušejícím a zpět, pokud to bude pro toto klinické hodnocení považováno za vhodné.
5.4. <u>Invoices</u> : All invoices will detail the following:	5.4. <u>Faktury</u> : Všechny faktury budou obsahovat následující údaje:
1. Travel and/or other pass-through expenses for the invoice period.	1. Cestovní a/nebo jiné přefakturované výdaje za fakturační období.
2. The type of service(s) provided for the invoice period.	2. Typ poskytovaných služeb za fakturační období.
3. Time spent performing such service(s) for the invoice period and cumulative through the invoice period.	3. Čas strávený poskytováním těchto služeb ve fakturačním období a kumulativně za fakturační období.

4. Total amount charged for such service(s) for the invoice period and cumulative through the invoice period.	4. Celková částka fakturovaná za tyto služby ve fakturačním období a kumulativně za fakturační období.
5. Total amount of invoice (i.e. service(s) + travel) for the invoice period and cumulative through the invoice period.	5. Celková fakturovaná částka (tj. za služby a cestovní výdaje) ve fakturačním období a kumulativně za fakturační období.
5.4.1. All invoices should be submitted to: Syneos Health UK Limited Attn.: Investigator Payment Department Farnborough Business Park 1 Pinehurst Road Farnborough Hampshire GU14 7BF, UK VAT: GB806650142 Re / Věc: Project Code / Kód projektu: [REDACTED]	5.4.1. Všechny faktury musí být vystaveny na adresu: Syneos Health UK Limited Attn.: Investigator Payment Department Farnborough Business Park 1 Pinehurst Road Farnborough Hampshire GU14 7BF, UK VAT: GB806650142 Re / Věc: Project Code / Kód projektu: [REDACTED]
<i>All invoices and payment related queries -including the Project Code- must be sent to:</i> <i>E-mail:</i> [REDACTED]	<i>Všechny faktury a dotazy týkající se plateb – včetně kódu projektu – musí být zaslány na:</i> <i>E-mail:</i> [REDACTED]
Invoices must reference a valid project code. Failure to reference the Protocol number may result in delayed payment.	Na fakturách musí být uveden platný kód projektu. Neuvedení čísla protokolu může mít za následek opožděnou platbu.
5.5. <u>Payment:</u> Checks should be made payable to: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	5.5. <u>Platba:</u> Příjemcem plateb šekem bude: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
All payments outlined in the Study Budget are exclusive of any applicable VAT mark-up.	Všechny platby uvedené v rozpočtu klinického hodnocení jsou bez příslušného navýšení o DPH.
Updates to Payee address and banking information can be submitted in writing to CRO but no amendment to this Agreement shall be required.	Aktualizace adresy a bankovních údajů příjemce plateb je možné předložit písemně CRO, ale dodatek k této smlouvě není zapotřebí.