

AMENDMENT 4 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment 4 (this “Amendment”) to the Clinical Trial Agreement dated 30 November 2020, No. of Agreement KHL/2020/023/La, as amended by Amendment No. 1 dated 20 December 2021 and Amendment No.2 dated 4 August 2022 and Amendment No. 3 dated 6 January 2023 (the “Agreement”), by and between **Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně**, with registered office at Pekařská 664/53, 602 00 Brno, Czech Republic, ID number: 00159816, VAT number: CZ00159816, represented by Ing. Vlastimil Vajdák (“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] („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 Amendment as stated in Paragraph 1 and 2 below (“Effective Date”)

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

DODATEK 4 KE SMLOUVĚ O PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento dodatek 4 (dále jen „Dodatek“) ke smlouvě o provádění klinického hodnocení ze dne 30. listopadu 2020, č. smlouvy KHL/2020/023/La ve znění dodatku č. 1 ze dne 20. 12. 2021 a dodatku č. 2 ze dne 4. srpna 2022 a dodatku č. 3 ze dne 6. ledna 2023 (dále jen „Smlouva“) mezi **Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně**, se sídlem Pekařská 664/53, 602 00 Brno, Česká republika, Identifikační číslo: 00159816, Daňové identifikační číslo: CZ00159816, zastoupená Ing. Vlastimilem Vajdákem, 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 („Datum účinnosti“)

Všechny zde používané výrazy 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, 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*“ jehož zadavatelem je společnost Merck Healthcare KGaA:

Protocol Number: MS200527_0080

Principal Investigator: [REDACTED]

and

WHEREAS the parties wish to amend the Agreement in accordance with Article 18.9. of the Agreement due to the Protocol version 5.3, Amendment 4 changes to schedule of activities and to the related Study budget changes and

WHEREAS the parties wish to amend the Agreement in accordance with Article 18.9. of 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:

1. Effective as of 13 April 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A), section D. BUDGET TABLE “Double Blind Period” of the Agreement is deleted in its entirety and replaced as follows:

BUDGET TABLE

DOUBLE BLIND PERIOD

--

Číslo protokolu: MS200527_0080

Hlavní zkoušející: [REDACTED]

a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Strany si nyní přejí změnit Smlouvu v souladu s článkem 18.9. Smlouvy podle změn v přehledu vyšetření v Protokolu verze 5.3, dodatku č. 4 a doplnit související změny v rozpočtu Studie a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE Strany si nyní přejí změnit Smlouvu v souladu s článkem 18.9. Smlouvy 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.

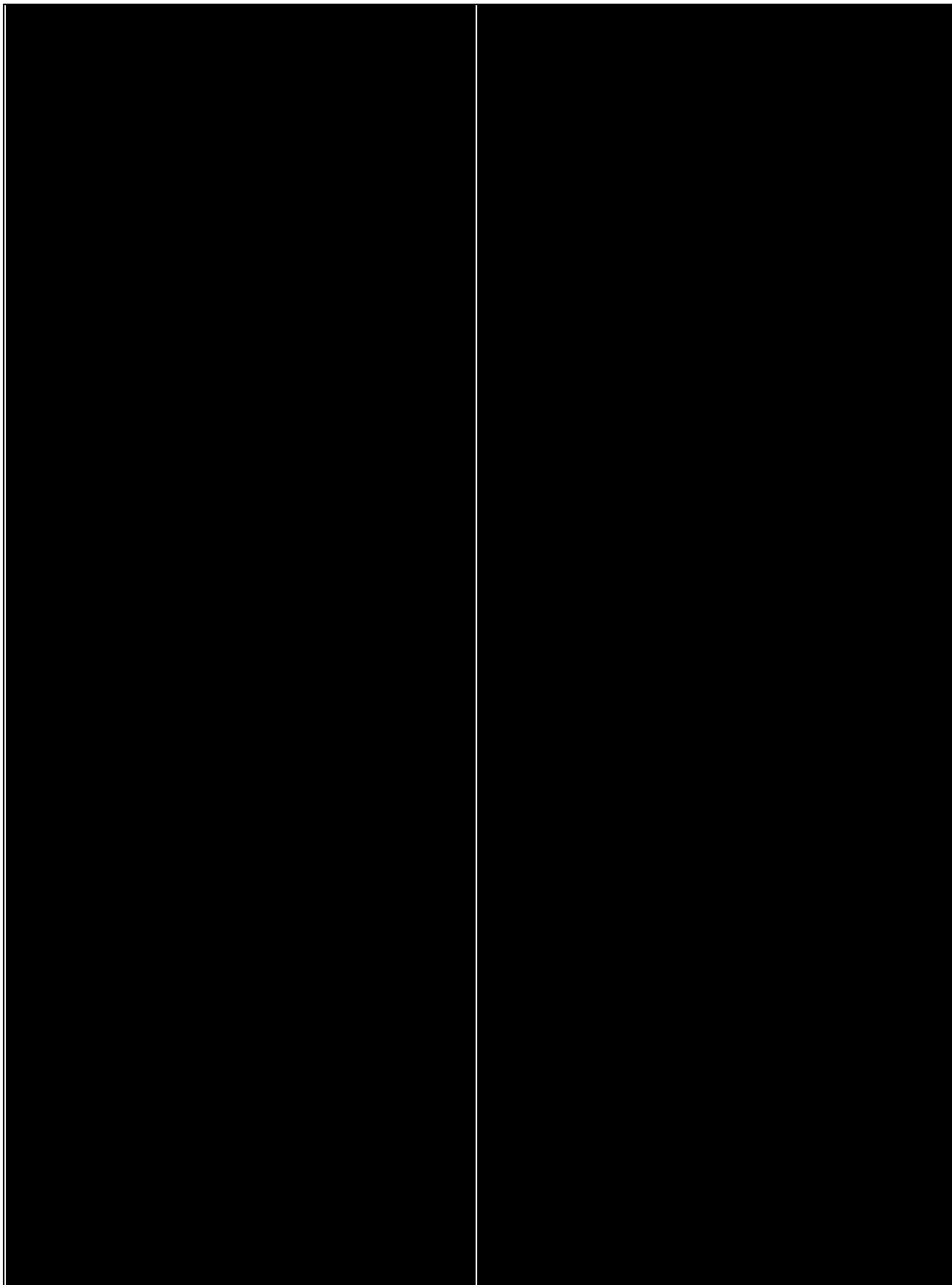
NA ZÁKLADĚ TOHOTO se smluvní strany za náležité a hodnotné protiplnění, jehož dostatečnost se tímto potvrzuje, dohodly takto:

1. S účinností od 13. dubna 2023 se oddíl D. TABULKA ROZPOČTU “Dvojitě zaslepené období” Přílohy A Smlouvy – Rozpočet a rozpis plateb ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje se následujícím zněním:

D. TABULKA ROZPOČTU

DVOJITĚ ZASLEPENÉ OBDOBÍ

--



--	--

2. Effective as of 13 April 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A), section L. Conditional Procedures (with invoice) of the Agreement is deleted in its entirety and replaced as follows:

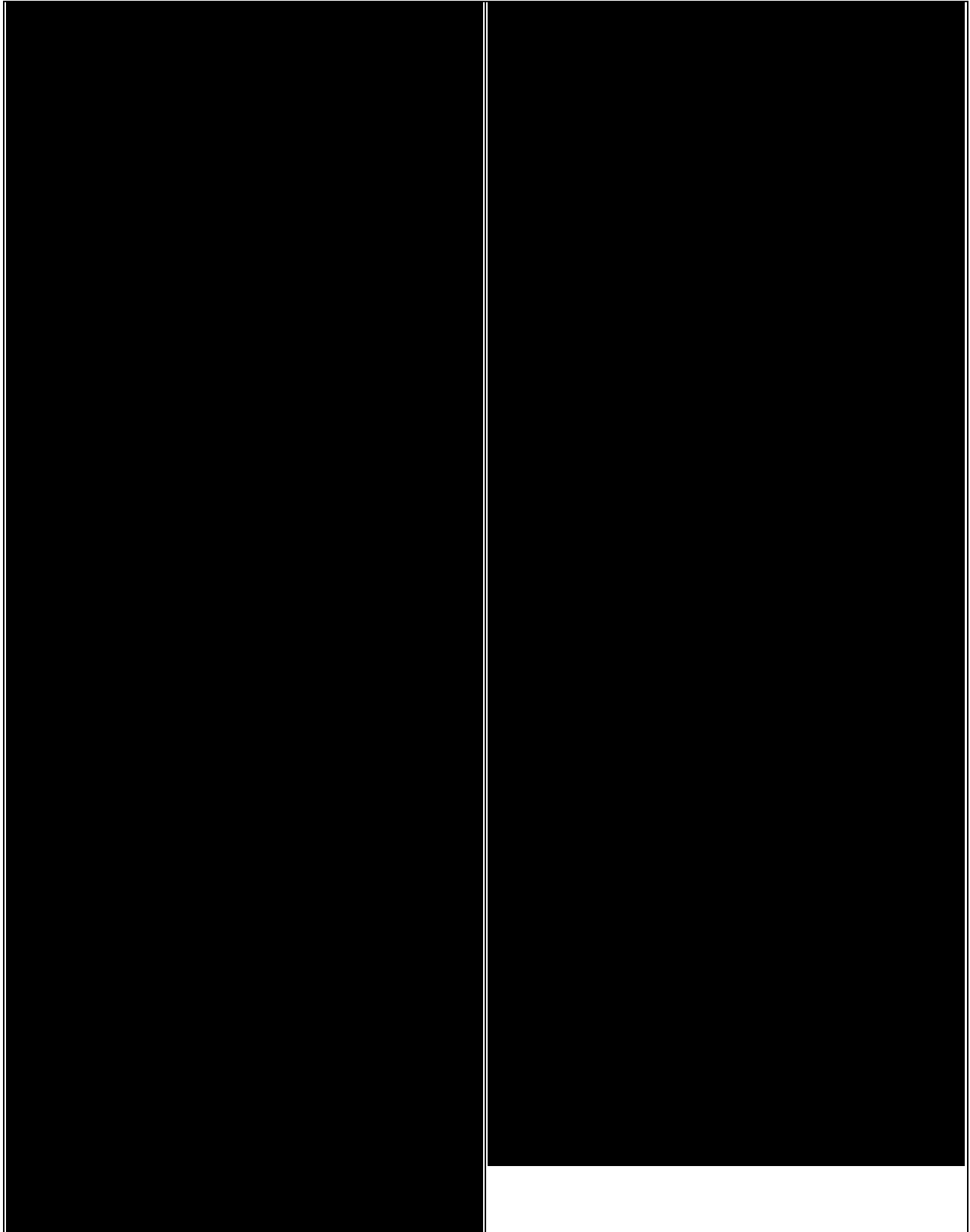
L. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)

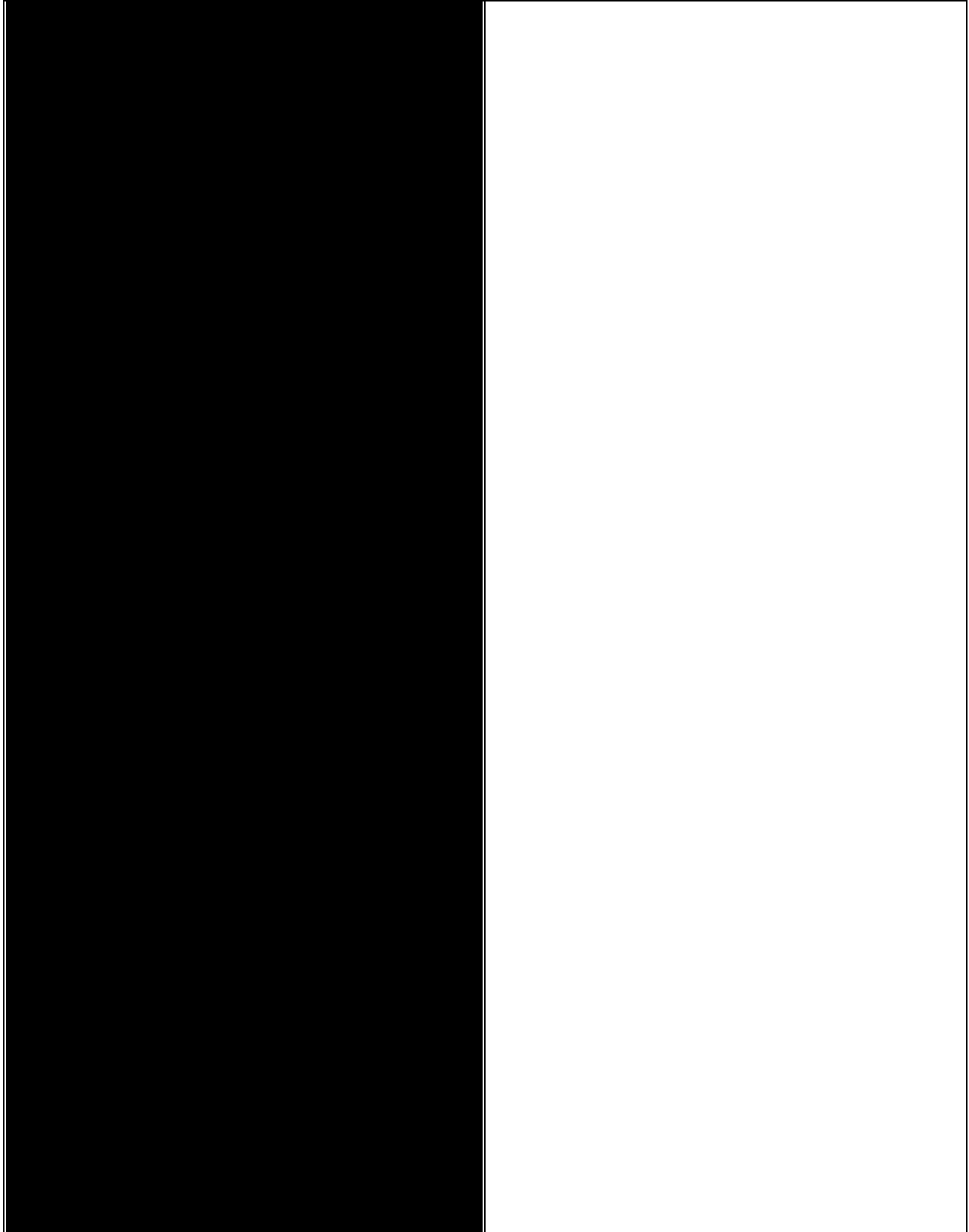
The following conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an invoice in the amount indicated in the table below (which includes overhead). Subject number and procedure dates must be included on the invoice for payment to be issued.

2. S účinností od 13. dubna 2023 se oddíl L. ÚKONY PROVÁDĚNÉ DLE POTŘEBY (NA ZÁKLADĚ FAKTURY) Přílohy A Smlouvy – Rozpočet a rozpis plateb ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje se následujícím zněním

L. 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.

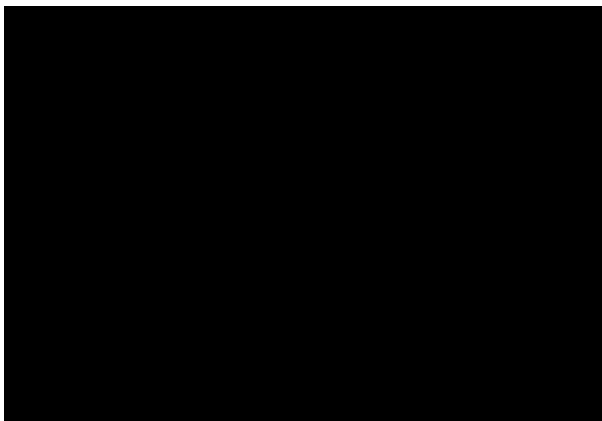




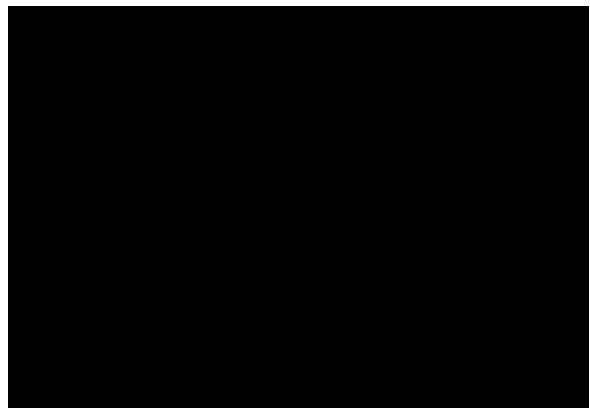
2. Effective as of 14 July 2023 The Budget & Payment Schedule (Attachment A) section D. BUDGET TABLE “Double Blind Period” of the Agreement is deleted in its entirety and replaced is hereby amended as follows:

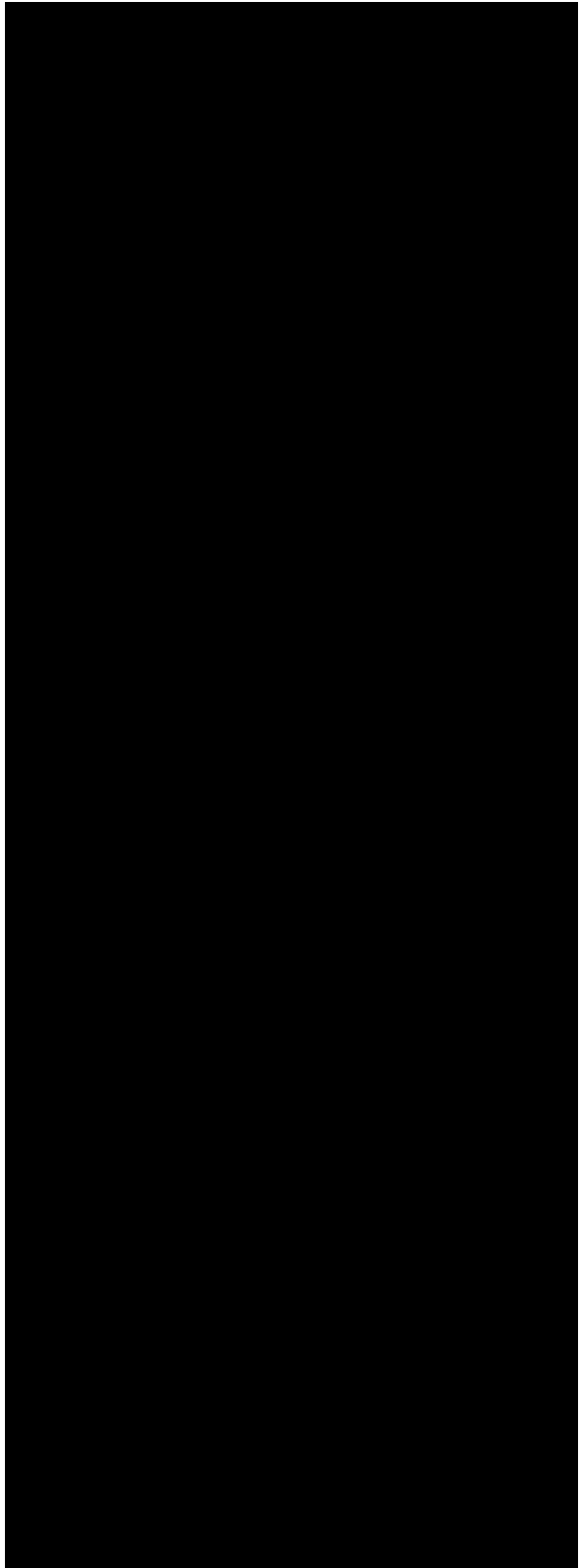
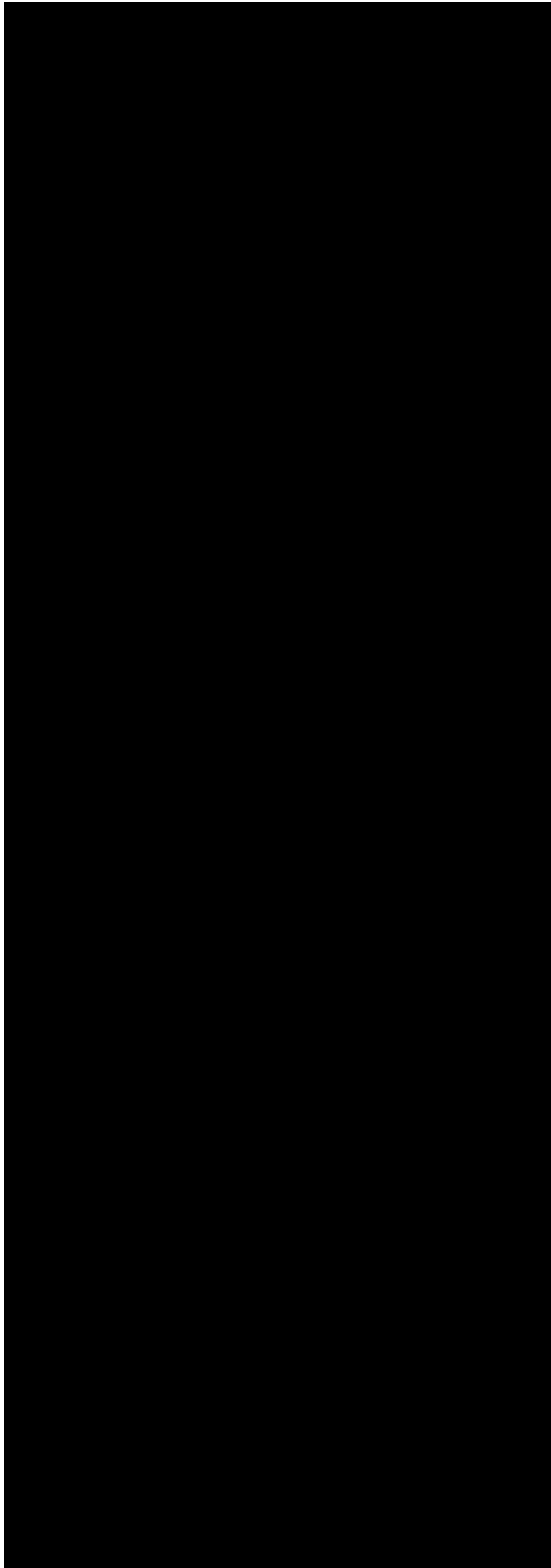
2. S účinností od 14. července 2023 se oddíl D. TABULKA ROZPOČTU “Dvojitě zaslepené období” Přílohy A Smlouvy – Rozpočet a rozpis plateb ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje se následujícím zněním:

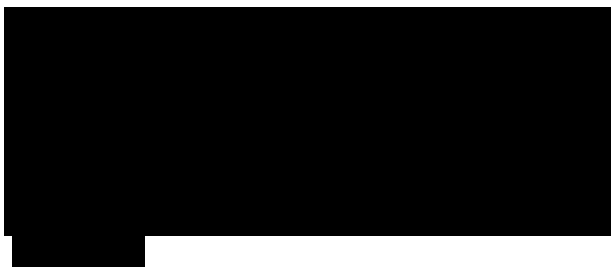
Double-blind Treatment Period(DBTP)



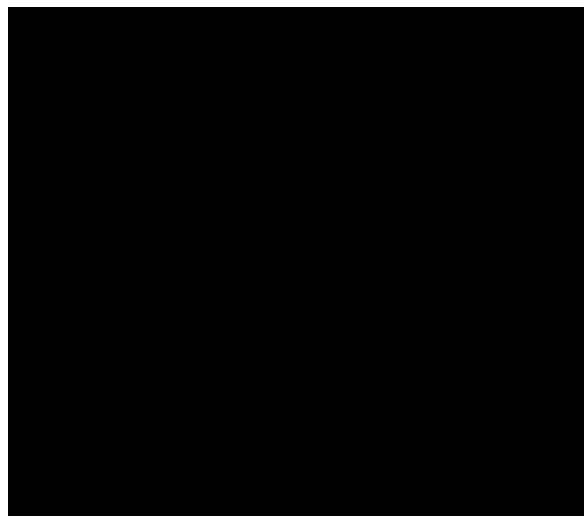
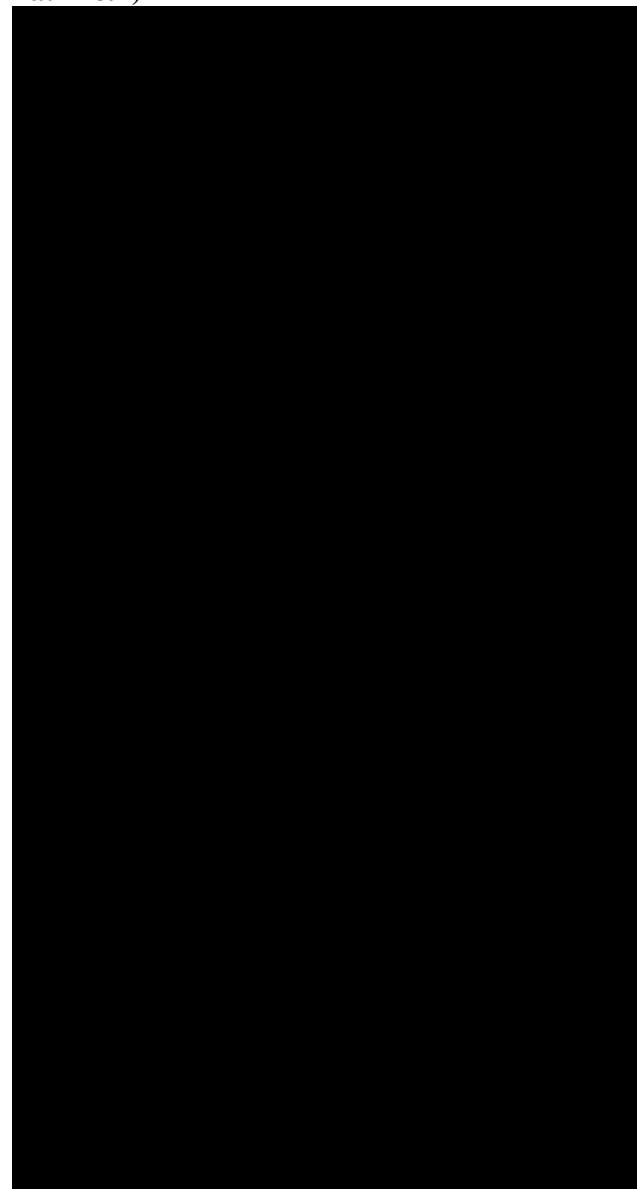
Období dvojitě zaslepené léčby (DBTP)



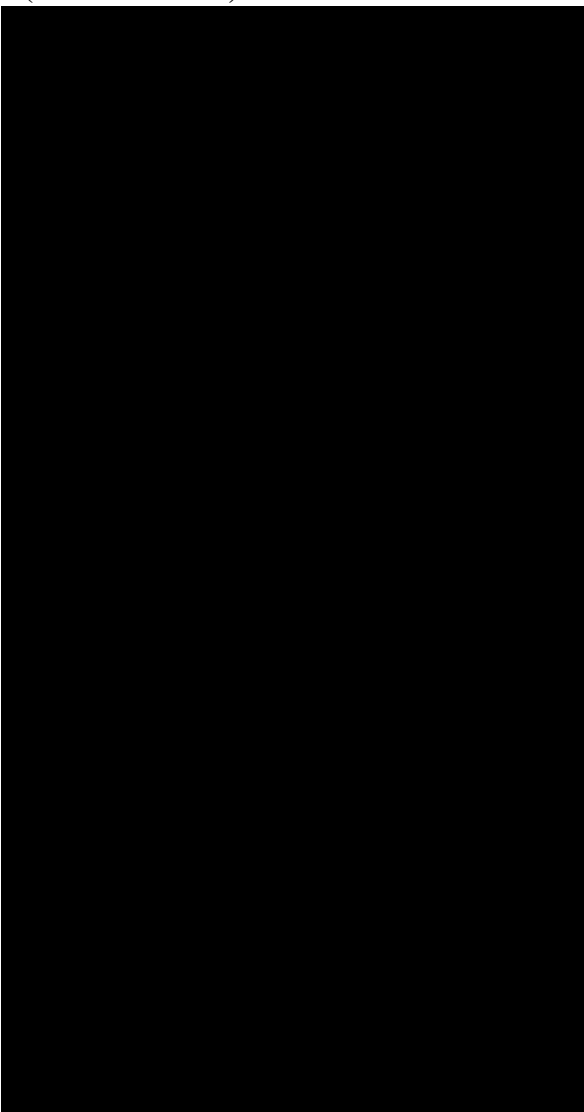




Double-blind Extension Period-Path 1&2 (DBE Path 1&2)



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



4. Final Provisions

Except as provided above, all other terms and conditions of the Agreement remain unchanged and in full force and effect.

This Amendment is prepared in the Czech and English language versions. In case of conflict between these versions, the Czech language version shall prevail.

This Amendment is made in four (4) identical counterparts, of which each Party will receive one.

The estimated value of the financial performance under the Contract as amended by this Addendum will be approximately 11 702 925 CZK

3. Závěrečná ustanovení

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

Tento Dodatek je vyhotoven v českém a anglickém jazykovém znění. V případě rozporu těchto verzí má přednost česká jazyková verze.

Tento Dodatek je vyhotoven ve čtyřech (4) stejnopisech, z nichž každá Strana obdrží po jednom.

Odhadovaná hodnota finančního plnění na základě Smlouvy ve znění tohoto Dodatku bude přibližně 11 702 925Kč.

<p>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.</p> <p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.,</p> <p>By:</p> <p>Title:</p> <p>Signature:</p> <p>Date: 22.2.2024</p>	<p>NA DŮKAZ TOHO byl tento Dodatek podepsán řádně zmocněnými zástupci stran k datu platnosti uvedenému výše.</p> <p>NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.,</p> <p>Jméno:</p> <p>Funkce:</p> <p>Podpis:</p> <p>Datum: 22.2.2024</p>
<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Merck Healthcare KGaA Signed under a Power of Attorney by IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.</p> <p>By:</p> <p>Name:</p> <p>Title:</p> <p>Date: 22.2.2024</p>	<p>NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Merck Healthcare KGaA Podepsáno společností IQVIA Czech Republic s.r.o., na základě plné moci</p> <p>Jméno:</p> <p>Funkce:</p> <p>Podpis:</p> <p>Datum: 22.2.2024</p>
<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně</p> <p>By: Ing. Vlastimil Vajdák</p> <p>Title (must be authorized to sign on Institution's behalf): Director</p> <p>Signature:</p> <p>Date: 26.2.2024</p>	<p>NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS OPRÁVNĚNÝ ZÁSTUPCE Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně</p> <p>Jméno: Ing. Vlastimil Vajdák</p> <p>Funkce (musí se jednat o podpis oprávněného zástupce Zdravotnického zařízení): Ředitel</p> <p>Podpis:</p> <p>Datum: 26.2.2024</p>

ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR:

Name: [REDACTED]

Signature:

Date: 1.3.2024

NA DŮKAZ SOUHLASU PŘIPOJUJE SVŮJ PODPIS ZKOUŠEJÍCÍ:

Jméno: [REDACTED]

Podpis:

Datum: 1.3.2024