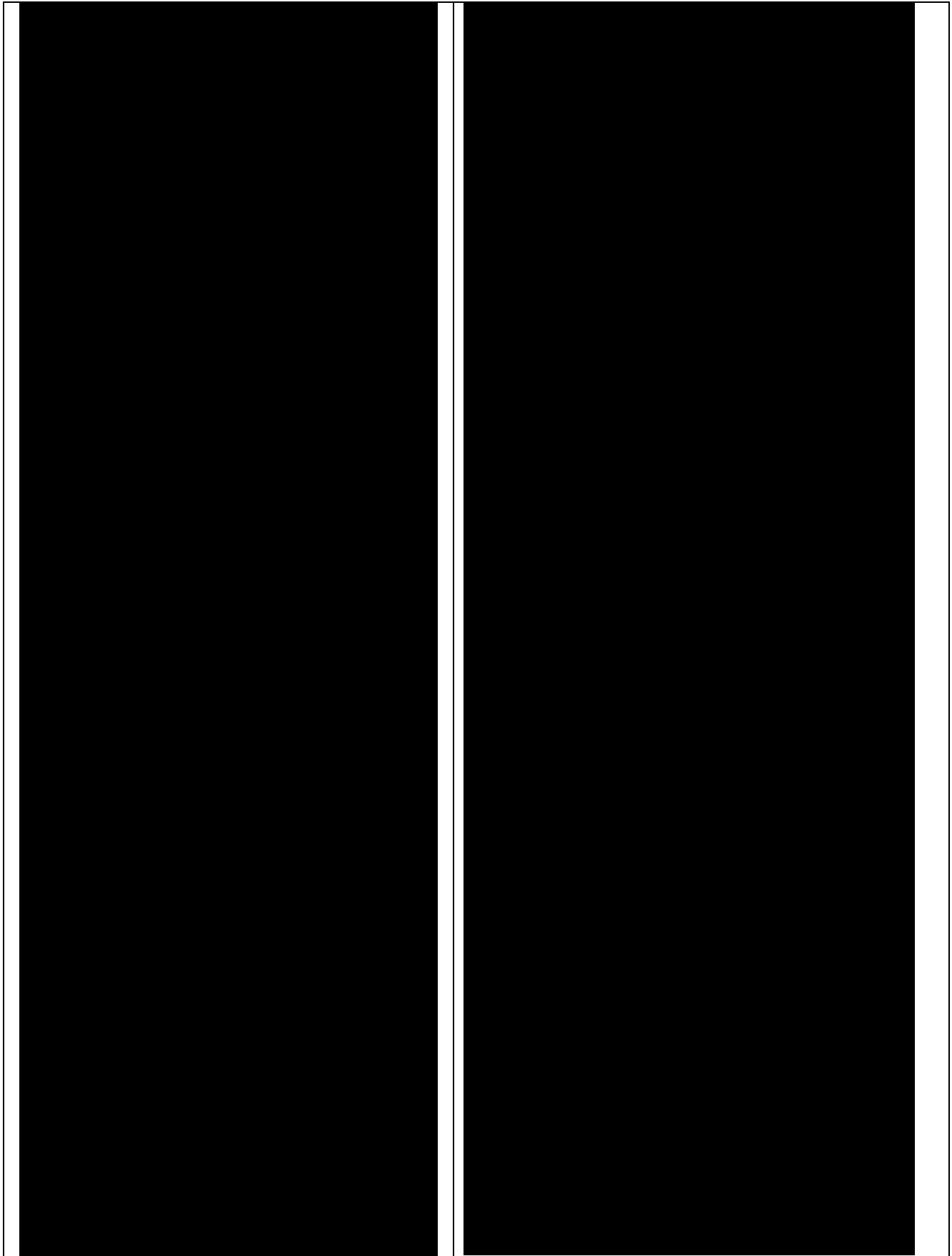
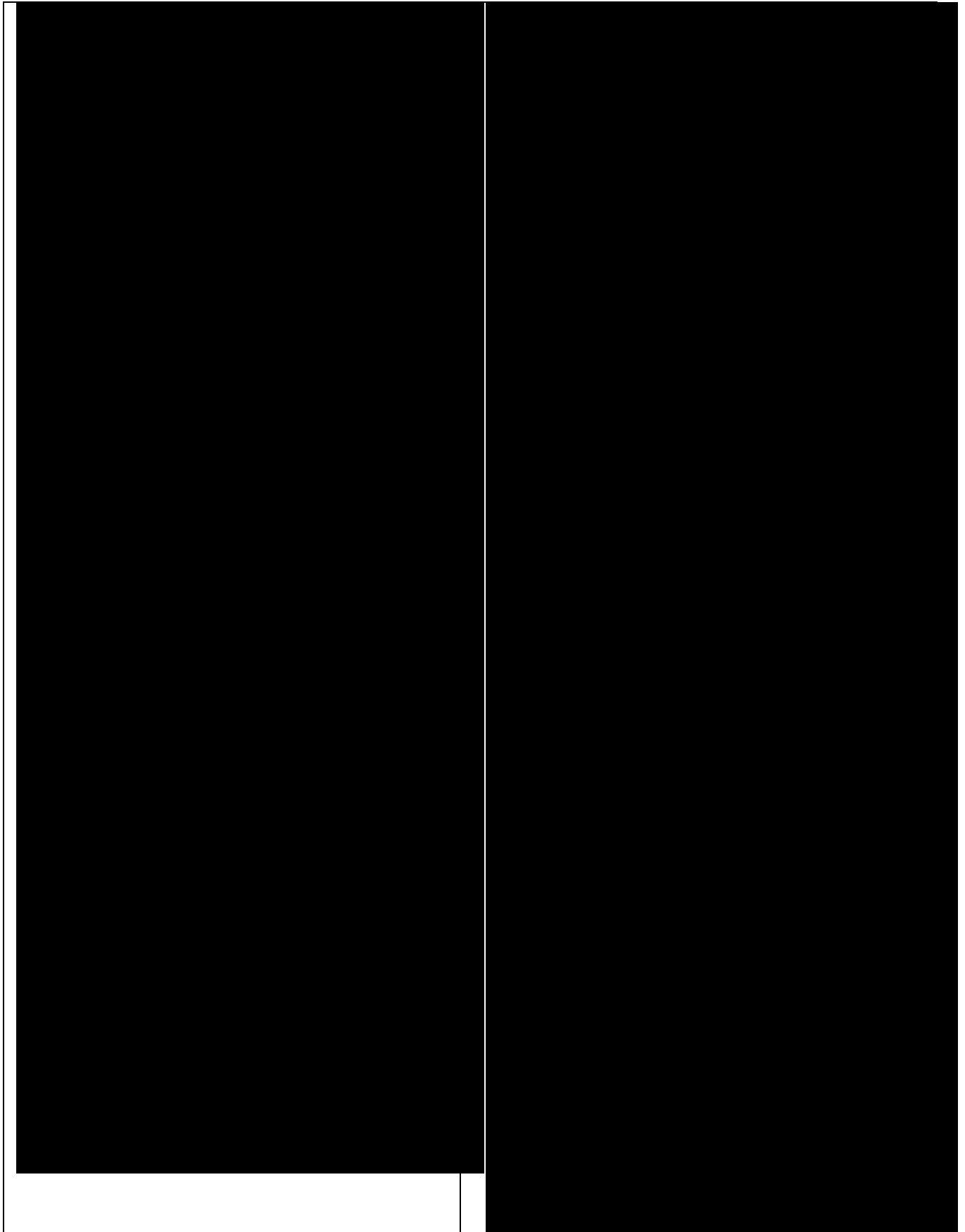


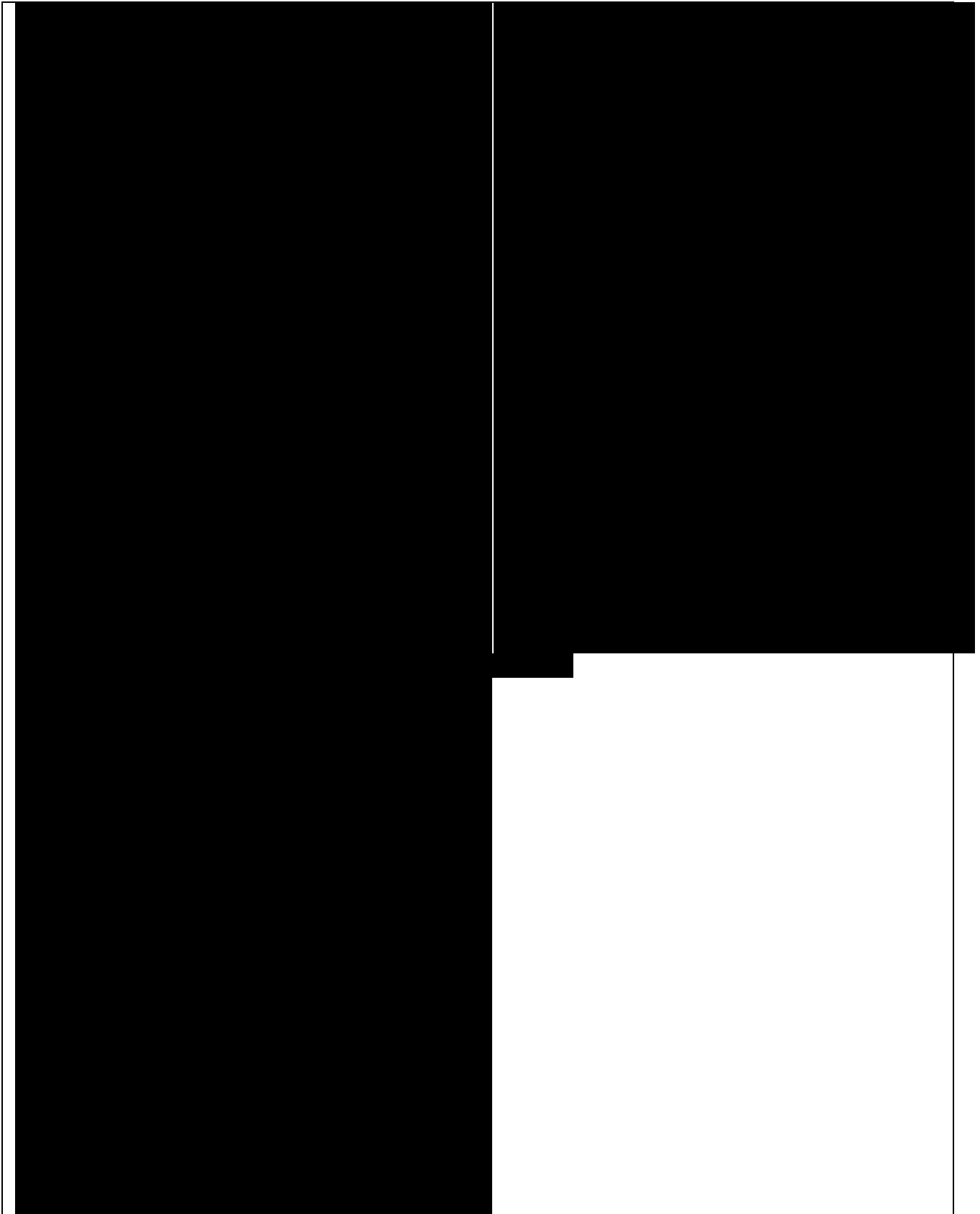
AMENDMENT # 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT	DODATEK č. 2 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ
<p>This Amendment # 2 (“Amendment”) to the Clinical Trial Agreement, for conduct the study entitled “A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety” Agreement No. KHL/2022/021/Kt (“Agreement”), dated 7 October 2022, as amended by Amendment No. 1 dated 17 January 2023, by and between</p> <p>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, having a place of business at Pekařská 664/53, 60200 Brno, Czech Republic, Identification number: 00159816, Tax identification number: CZ00159816, represented by Ing. Vlastimil Vajdák, Director (the “Institution”); and</p> <p>██████████ (the “Investigator”); and</p> <p>IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., having a place of business at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax identification number: CZ24768651, represented by Ing. Eva Falbrová, Managing Director (“IQVIA”); and</p> <p>Merck Healthcare KGaA, having a place of business at Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Germany, Tax identification number: DE811850788 (“Sponsor”).</p> <p>is effective as of its publication in the Register of Agreements, but the parties agree to be bound by the rights and obligations arising from this Amendment as stated in paragraph 1. and 2. below (hereinafter “Effective Date”).</p> <p>All capitalized terms used but not otherwise defined herein shall have the meaning set forth in the Agreement.</p>	<p>Tento dodatek č. 2 (dále jen „Dodatek“) ke Smlouvě o klinickém hodnocení, kterou je upraveno provádění klinického hodnocení s názvem „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“ č. smlouvy KHL/2022/021/Kt (dále jen „Smlouva“) ze dne 7. října 2022, ve znění dodatku č. 1 ze dne 17. ledna 2023, uzavřené mezi</p> <p>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 („Zdravotnické zařízení“); a</p> <p>██████████ („Zkoušející“); a</p> <p>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</p> <p>Merck Healthcare KGaA, se sídlem Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Německo, Daňové identifikační číslo: DE811850788 („Zadavatel“)</p> <p>a uzavírá se s účinností ode dne uveřejnění v registru smluv, avšak smluvní strany si přejí být úpravou práv a povinností obsaženou v tomto Dodatku vázány již jak je uvedeno v odstavci 1 a 2 níže (dále jen „Den účinnosti“).</p> <p>Všechny zde používané výrazy psané s velkým počátečním písmenem, jež nejsou v tomto Dodatku definovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.</p>
<p>WHEREAS, Sponsor, IQVIA Institution and Investigator entered into the Agreement, pursuant to which the parties agreed that Institution would</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE Zadavatel, IQVIA Zdravotnické zařízení a Zkoušející uzavřeli Smlouvu, v níž se strany dohodly, že Zdravotnické zařízení bude poskytovat služby pro následující klinické hodnocení,</p>

provide services to the following clinical trial: sponsored by Merck Healthcare KGaA:		jehož Zadavatelem je společnost Merck Healthcare KGaA:	
Protocol Number:	MS200527_0082	Číslo protokolu:	MS200527_0082
Principal Investigator:	██████████	Hlavní zkoušející:	██████████
and		a	
WHEREAS the parties wish to amend the Agreement in accordance with Article 18.9. of the Agreement due to the Protocol version 5.2, Amendment 4 changes to schedule of activities, to the re-introduction of the open-label extension period and to the related Study budget changes.		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 5.2, dodatku č. 4 a doplnit období otevřené pokračovací léčby a související změny v rozpočtu Studie a	
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		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	
NOW THEREFORE , for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties agree as follows:		NA ZÁKLADĚ TOHOTO se smluvní strany za náležité a hodnotné protiplnění, jehož přijetí a dostatečnost se tímto potvrzuje, dohodly na následujících změnách Smlouvy:	
If invoicing has already taken place according to the previous Amendment No. 1 to the Contract, the amounts will be paid in addition after signing this Amendment No. 2 on the basis of the Invoice.		Proběhla-li již fakturace dle Dodatku č. 1 ke Smlouvě, budou částky po podpisu tohoto Dodatku č. 2 na základě faktury doplacený.	
I. Change of contract from 13.4.2023		I. Změna Smlouvy od 13. 4. 2023	
1. With effect from 13 April 2023, the Budget & Payment Schedule, section D, K and H of Attachment A is deleted in its entirety and replaced as follows:		1. S účinností od 13. dubna 2023 se Rozpočet a rozpis plateb, část D, K a H (Příloha A Smlouvy) tímto odstraňuje a nahrazuje v celém rozsahu <i>takto</i> :	
D. Budget Table Double-blind Treatment Period		D. TABULKA ROZPOČTU Období dvojité zaslepené léčby	



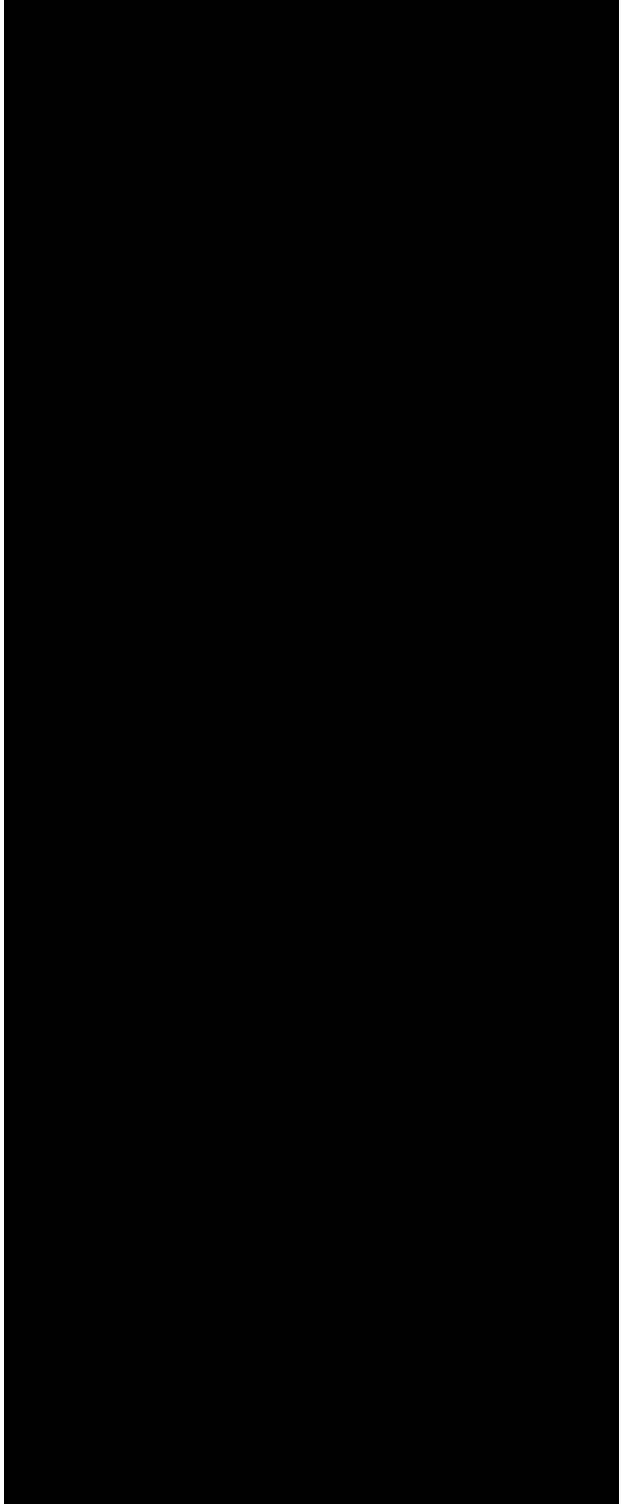
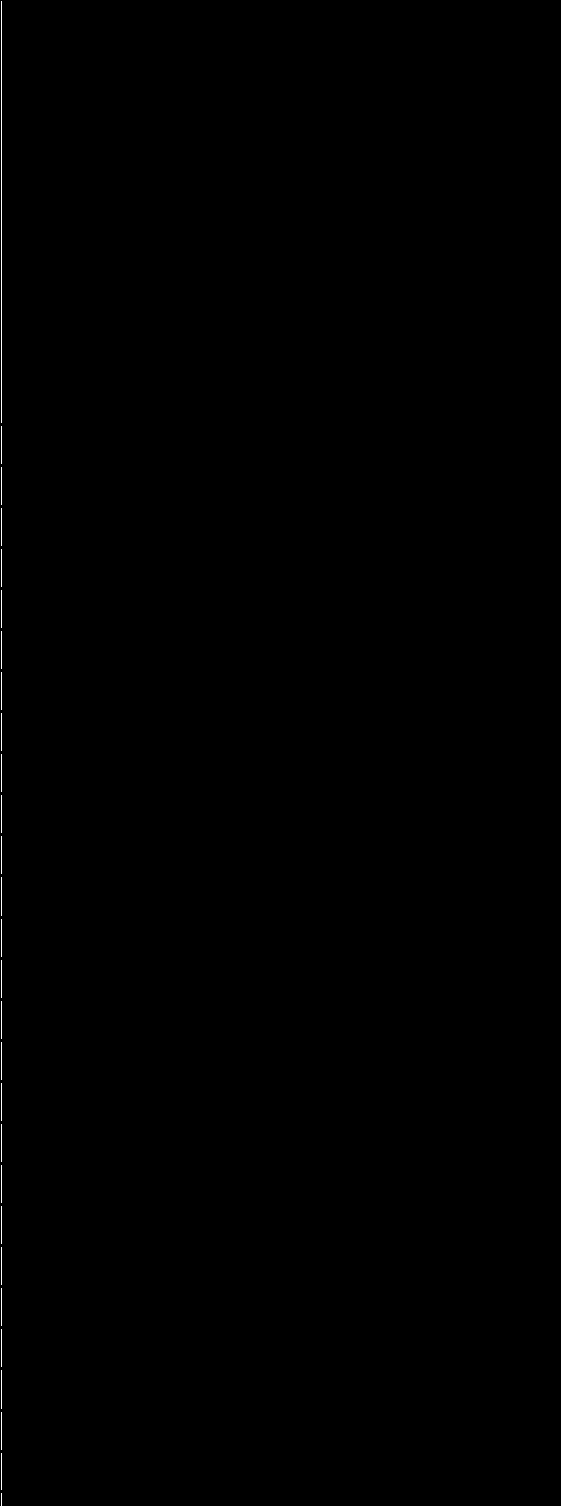
K. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)	K. <u>ÚKONY PROVÁDĚNÉ PODLE POTŘEBY (NA ZÁKLADĚ FAKTURY)</u>
The following conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an invoice in the amount indicated in the table below (which includes overhead). Subject number and procedure dates must be included on the invoice for payment to be issued.	Následující náklady na podmíněné úkony budou hrazeny přefakturací po obdržení faktury na částku uvedenou v následující tabulce (částka už zahrnuje režijní náklady). Aby mohla být platba provedena, musí faktura obsahovat číslo pacienta a datum úkonu.

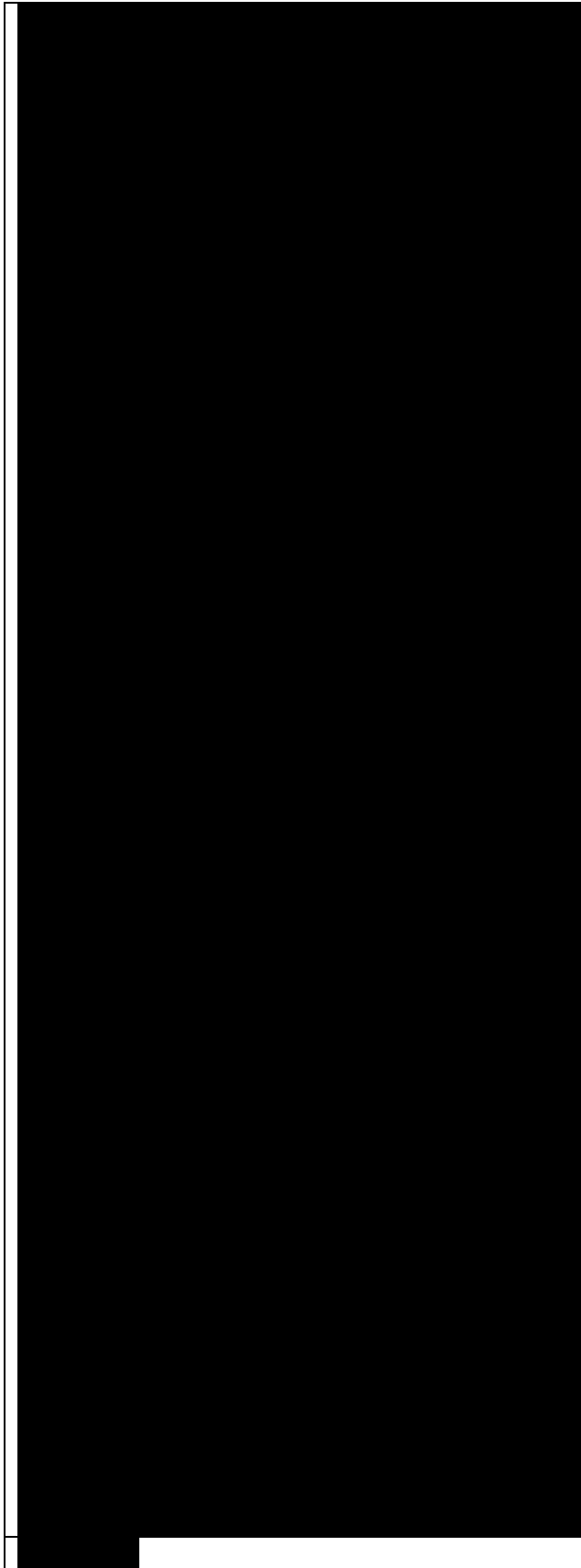





--	--



<p>H. <u>PATIENT TRAVEL EXPENSES</u></p> <p>██████████</p> <p>Reimbursement will be made upon receipt of original invoices and any other appropriate documentation which may be requested by IQVIA. Patients will be reimbursed for travel expenses upon payment of the invoice through the Institution's cashier.</p>	<p>H. <u>CESTOVNÍ VÝDAJE PACIENTŮ</u></p> <p>██████████.</p> <p>Úhrada bude provedena po obdržení originálních faktur a jakékoli další příslušné dokumentace, kterou může společnost IQVIA požadovat. Pacientům budou cestovní výdaje vypláceny zpětně po úhradě faktury přes pokladnu Zdravotnického zařízení.</p>
II. Change of contract from 13.7.2023	II. Změna Smlouvy od 13. 7. 2023

<p>1. With effect from 13 July 2023, the Budget & Payment Schedule, section D and K of Attachment A is deleted in its entirety and replaced as follows:</p>	<p>1. S účinností od 13. července 2023 se Rozpočet a rozpis plateb, část D a K (Příloha A Smlouvy) se odstraňuje a nahrazuje v celém rozsahu <i>takto</i>:</p>
<p>D, Budget table</p>	<p>D. TABULKA ROZPOČTU</p>
<p>Double-blind Treatment Period(DBTP)</p>	<p>Období dvojité zaslepené léčby(DBTP)</p>
	

		
--	---	--

Double-blind Extension Period-Path 1&2 (DBE Path 1&2)	Dvojitě zaslepené pokračování léčby, cesty 1 a 2 (DBE cesta 1 a 2)
K. CONDITIONAL PROCEDURES (WITH INVOICE)	K. <u>ÚKONY PROVÁDĚNÉ PODLE POTŘEBY (NA ZÁKLADĚ FAKTURY)</u>
Procedure “Blood draw, phlebotomy, routine venipuncture for collection of specimen(s), complex for central laboratory (teriflunomide levels if applicable; serum pregnancy if applicable; tuberculosis test; ferritin and transferrin saturation; HIV, HBV and HCV testing; Evobrutinib	Úkon „Odběr krve, flebotomie, běžná venepunkce pro odběr vzorku (vzorků), komplexní pro centrální laboratoř (koncentrace teriflunomidu, pokud je to relevantní; těhotenský test ze séra, pokud je to relevantní; test na tuberkulózu; feritin v séru a saturace transferinu; test na HIV, HBV a HCV; koncentrace evobrutinibu; biochemie;

<i>concentration; Biochemistry; Supplemental Hematology; LFT; Hepatic Panel; Coagulation; Immunoglobulin levels; Novel liver function protein/genomic biomarkers); PD substudy samples if applicable, T, B and NK cell count : Includes preparation of specimen; Blood Sampling” is deleted in its entirety and replaced as follows:</i>	<i>hematologie; Další test jaterních funkcí; jaterní panel; koagulace; koncentrace imunoglobulinů; nové proteiny jaterních funkcí / genomické biomarkery); případně vzorky na FD podstudii, počet T, B a NK buněk: Zahrnuje přípravu vzorků; odběr vzorků” se maže v celém svém rozsahu a nahrazuje se následujícím zněním:</i>
--	---

	
<p>III. Final Provisions</p>	<p>III. Závěrečná ustanovení</p>
<p>Except as provided above, all other terms and conditions of the Agreement remain unchanged and in full force and effect.</p>	<p>S výjimkou výše uvedeného zůstávají všechny další podmínky Smlouvy nezměněné a platné a účinné v plném rozsahu.</p>

<p>The Amendment is drawn up in English and in Czech language versions. In case of any dispute Czech language version shall prevail.</p> <p>This Amendment has been executed in 4 counterparts, and each party shall obtain one counterpart.</p> <p>The contracting parties hereby acknowledge and confirm that the Institution is required to publish this Addendum pursuant to Act No. 340/2015 Coll., on the Register of Contracts</p> <p>The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately CZK 1 656 000.</p>	<p>Tento Dodatek je vyhotoven v anglickém a českém jazykovém znění. V případě jakéhokoli rozporu těchto verzí mít přednost česká jazyková verze.</p> <p>Tento Dodatek je vyhotoven ve čtyřech (4) stejnopisech, z nichž každá Strana obdrží po jednom.</p> <p>Smluvní strany tímto berou na vědomí a potvrzují, že Zdravotnické zařízení je povinno uveřejnit tento Dodatek podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv.</p> <p>Předpokládaná hodnota plnění dle Smlouvy ve znění tohoto Dodatku činí přibližně 1 656 000 Kč.</p>

<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>NA DŮKAZ ČEHOŽ, byl tento Dodatek podepsán prostřednictvím řádně prověřených zástupců stran k datu účinnosti uvedenému výše.</p>
---	--

<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., based on the Power of Attorney</p> <p>Name:</p> <p>Title:</p> <p>Signature:</p> <p>Date: 22.2.2024</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>Name:</p> <p>Title:</p> <p>Signature:</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>Name: 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 1.3.202</p>

<p>ACKNOWLEDGED AND AGREED BY THE INVESTIGATOR:</p> <p>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 <i>“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>.</p> <p>I am entitled to withdraw this consent at any time with future effect.</p> <p>Name: [REDACTED] Signature: Date: 1.3.2024</p>	<p>Na důkaz souhlasu připojuje svůj podpis Zkoušející:</p> <p>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 <i>„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“</i>.</p> <p>Tento souhlas mohu kdykoli odvolat s účinností do budoucna.</p> <p>Jméno: [REDACTED] Podpis: Datum: 1.3.2024</p>
---	---