

CONFIDENTIAL	DŮVĚRNÉ
Amendment No 1	Dodatek č. 1
Change in Study Budget	Změna rozpočtu studie
To the CLINICAL TRIAL AGREEMENT (the "Agreement"), effective as of the 30th of September, 2022, (the "Effective Date"), between LEO Pharma A/S ("Sponsor") and Fakultní nemocnice v Motole, address: V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 ("Institution") with respect to the performance of the Clinical Trial entitled "A single (assessor) blinded, randomised, parallel-group, monotherapy trial to evaluate the pharmacokinetic and safety of tralokinumab in children (age 2 to <12 years) with moderate-to-severe atopic dermatitis - TRAPEDS 1" bearing the Protocol number LP0162-1335. Sponsor and Institution will from hereinafter be referred to as individually Party and collectively as Parties to the Agreement. Whereas, the Parties now want to make modifications to the Study Budget in accordance with the updated study protocol. Now, therefore, the Parties hereby agree to amend the Agreement by way of this Amendment ("Amendment No 001") as follows: 1. DEFINITIONS 1.1. Each capitalized term used herein, but not defined, shall have the meaning as specified in the Agreement. 2. AMENDMENTS 2.1. The Parties hereby agree to amend Section 3 a) Trial Subjects visit payment schedule under Appendix 1 – Enrolment expectations, timelines and Budget of the Clinical trial Agreement and have them replaced in its entirety by the new section 3 a) listed under Section 2.4 of this Amendment. 2.2. The parties agree to adapt Section 3d) Trial subject travel reimbursement under Appendix 1 as follows: A flat fee of CC1 CZK per trial subject and CC1 CZK per parent/guardian for each site visit will be added to the respective quarterly Per Visit payment to the Institution. A flat fee of Kc CC1 for meal reimbursement for trial subject's first three IMP administrations (V3, V4, V5) or (V3, V5, V7). The payment to the subjects is to be handled by the Institution.	KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ („Smlouva“), účinné od 30. září 2022 („Datum účinnosti“), mezi LEO Pharma A/S („Zadavatel“), a Fakultní nemocnicí v Motole se sídlem: V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika (dále jen „Zdravotnické zařízení“) v souvislosti s prováděním klinického hodnocení s názvem „Jednoduše (pro hodnotitele) zaslepené, randomizované klinické hodnocení s paralelními skupinami k vyhodnocení farmakokinetiky a bezpečnosti monoterapie tralokinumabu u dětí (ve věku 2 až < 12 let) se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou – TRAPEDS 1“ s číslem protokolu LP0162-1335. Zadavatel a zdravotnické zařízení budou dále označovány samostatně jako smluvní strana a společně jako smluvní strany v rámci této smlouvy. Vzhledem k tomu, že smluvní strany nyní chtějí provést úpravy rozpočtu studie v souladu s aktualizovaným protokolem studie se tímto smluvní strany dohodly na změně smlouvy prostřednictvím tohoto dodatku („dodatek č. 001“) takto: 1. DEFINICE 1.1. Každý výraz napsaný velkým písmem, který je zde používán, ale není definován, má význam uvedený ve Smlouvě. 2. ZMĚNY 2.1. Strany se tímto dohodly na změně části 3 a) Rozpis plateb za návštěvu subjektů hodnocení – platby za návštěvu podle Přílohy 1 – očekávaný nábor, časový rozpis a rozpočet Smlouvy o klinickém hodnocení a na jejím úplném nahrazení novou částí 3 a) uvedenou v části 2.4 tohoto dodatku. 2.2. Strany se zavazují upravit část 3d) Cestovní náhrady subjektu klinického hodnocení podle Přílohy 1 následovně: K příslušné čtvrtletní platbě za návštěvu instituci bude přičten paušální poplatek ve výši CC1 Kč za pacienta a CC1 Kč za rodiče/ opatrovníka za každou návštěvu na místě. Paušální poplatek CC1 Kč za úhradu stravy při prvních třech podání IMP subjektu hodnocení (V3, V4, V5) nebo (V3, V5, V7). Platbu subjektům zajišťuje instituce. 2.3. Smluvní strany se dohodly na změně NLCRA přiděleného pracovišti takto:

2.3. The parties agree to change the Lead CRA allocated to site as follows:

Former
Lead CRA

New NCTM
Clinical Trial

All references to the former NLCRA in the Clinical Trial Agreement shall now be transferred to the new NCTM as mentioned above.

2.4. The new section 3 a) is as follows:

3) Budget

The budget for this Clinical Trial is as follows:

a) Trial Subjects:

For each trial subject who is appropriately randomised (i.e. a trial subject who meets the inclusion/exclusion requirements set out in the Protocol and from whom legally binding informed consent have been obtained) and completes the Clinical Trial (i.e., a trial subject who has attended all the Clinical Trial visits according to the Protocol and where all CRFs are completed as required by Sponsor), the following payment will be made:

Kč **CCI** per trial subject

For each trial subject who is appropriately randomised but who does not attend all requested trial visits, payment will be made based on visits completed according to the fee schedule below, as applicable:

Bývalá NLCRA

Nová NCTM: **CCI**
(klinického hodnocení)

Všechny odkazy na dřívější NLCRA ve smlouvě o klinickém hodnocení se nyní převádějí na novou NCTM, jak je uvedeno výše.

2.4. Nová část 3 a) zní následovně:

3) Rozpočet

Rozpočet tohoto klinického hodnocení je následující:

a) Hodnocení subjekty:

Pro každý hodnocený subjekt, který je vhodně randomizován (tj. hodnocený subjekt, který splňuje požadavky na zařazení/vyřazení stanovené v protokolu a od kterého byl získán právně závazný informovaný souhlas) a dokončí klinické hodnocení (tj. hodnocený subjekt, který absolvoval všechny návštěvy v rámci klinického hodnocení podle protokolu a pro který byly podle požadavků zadavatele vyplněny všechny formuláře CRF), bude provedena následující platba:

CCI Kč za hodnocený subjekt

Za každý subjekt, který je řádně randomizován, ale který neabsolvuje všechny požadované návštěvy v rámci klinického hodnocení, bude platba provedena na základě absolvovaných návštěv podle níže uvedeného rozpisu poplatků:

Visit no	Cost per trial subject (in CZK)
Screening & Initial Treatment Period	
Visit 1 - Screening	CCI
Visit 2 – Screening *	
Visit 3	
Visit 4	
Visit 5	
Visit 6	
Visit 7	
Visit 8	
Visit 9	
Visit 10	
Visit 11	
Open Label Treatment Period	
Visit 12	CCI
Visit 13	
Visit 14	
Visit 15	
Visit 16 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 17	
Visit 18 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 19	
Visit 20 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 21	
Visit 22 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 23	
Visit 24 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 25	
Visit 26 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 27	
Visit 28 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 29	
Visit 30 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 31	
Visit 32 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 33	

Č. návštěvy	Cena za hodnocený subjekt v Kč
Screening a počáteční období léčby	
Návštěva č. 1 – Screening	CCI
Návštěva č. 2 – Screening*	
Návštěva č. 3	
Návštěva č. 4	
Návštěva č. 5	
Návštěva č. 6	
Návštěva č. 7	
Návštěva č. 8	
Návštěva č. 9	
Návštěva č. 10	
Návštěva č. 11	
Období otevřené fáze léčby	
Návštěva č. 12	CCI
Návštěva č. 13	
Návštěva č. 14	
Návštěva č. 15	
Návštěva č. 16 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 17	
Návštěva č. 18 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 19	
Návštěva č. 20 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 21	
Návštěva č. 22 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 23	
Návštěva č. 24 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 25	
Návštěva č. 26 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 27	
Návštěva č. 28 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 29	
Návštěva č. 30 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 31	
Návštěva č. 32 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 33	

Visit 34 Phone Visit – Home IMP Admin	CCI
Visit 35	
Visit 36 Phone Visit – Home IMP Admin	
Visit 37	
Long-Term Extension Treatment Period	
Visit 38 Phone Visit	CCI
Visit 39	
Visit 40 Phone Visit	
Visit 41	
Visit 42 Phone Visit	
Visit 43	
Visit 44 Phone Visit	
Visit 45	
Visit 46 Phone Visit	
Visit 47	
Visit 48 Phone Visit	
Visit 49	
Visit 50 Phone Visit	
Visit 51	
Visit 52 Phone Visit	
Visit 53	
Visit 54 Phone Visit	
Visit 55	
End of Treatment Visit	
Safety Follow up Period	
SFU 1 Phone Visit	CCI
SFU 2 Phone Visit	
SFU Visit	
Total Cost per Trial Subject	

*For subjects who do not require a wash-out, Visits 1 and 2 will be combined these subjects will only attend Visit 2 which will include all assessments shown under Visit 1.

For each trial subject who is Appropriately Randomised but who does not attend all requested trial visits, payment will be made based on actual visits completed according to the fee schedule above, as applicable.

In addition to the basic visit fees and the ad hoc procedures above, the following per case fees apply:

Návštěva č. 34 po telefonu – Domácí podání léku	CCI
Návštěva č. 35	
Návštěva č. 36 po telefonu – Domácí podání léku	
Návštěva č. 37	
Dlouhodobé prodloužené léčebné období	
Návštěva č. 38 po telefonu	CCI
Návštěva č. 39	
Návštěva č. 40 po telefonu	
Návštěva č. 41	
Návštěva č. 42 po telefonu	
Návštěva č. 43	
Návštěva č. 44 po telefonu	
Návštěva č. 45	
Návštěva č. 46 po telefonu	
Návštěva č. 47	
Návštěva č. 48 po telefonu	
Návštěva č. 49	
Návštěva č. 50 po telefonu	
Návštěva č. 51	
Návštěva č. 52 po telefonu	
Návštěva č. 53	
Návštěva č. 54 po telefonu	
Návštěva č. 55	
Návštěva na konci léčby	
Doba sledování z důvodu bezpečnosti	
SFU 1 Návštěva po telefonu	CCI
SFU 2 Návštěva po telefonu	
SFU Návštěva	
Celkové náklady na hodnocení subjekt	

*U subjektů, které nevyžadují vymývání, budou návštěvy 1 a 2 spojeny. Tyto subjekty se zúčastní pouze návštěvy 2, která bude zahrnovat všechna hodnocení uvedená v rámci návštěvy 1.

Za každý subjekt, který je vhodně randomizován, ale který neabsolvuje všechny požadované návštěvy v rámci klinického hodnocení, bude platba provedena na základě skutečně absolvovaných návštěv podle výše uvedeného rozpisu poplatků.

Kromě základních poplatků za návštěvu a výše uvedených postupů ad hoc se vyplatí následující poplatky za případ:

Fee per Case	Cost per trial subject Kc	Poplatek za případ	Cena za hodnocený subjekt v Kč
Re-consent (invoice)	CCI	Opětovný souhlas (faktura)	CCI
Re-Assent (Invoice)		Opětovné schválení (faktura)	
Optional: ICF for skin swab and skin tapes (invoice)		Volitelné: ICF pro kožní stěry a kožní pásky (faktura)	
Optional: Assent for skin swab and skin tapes (invoice)		Volitelné: Souhlas s kožním stěrem a kožní pásky (faktura)	
Optional: Skin swabs - per visit (invoice)		Volitelné: Kožní stěry – za návštěvu (faktura)*	
Optional: Skin Tapings – per visit (invoice)		Volitelné: Kožní pásky – za návštěvu (faktura)*	
Serious Adverse Event (SAE) – (invoice)		Závažná nežádoucí příhoda (SAE) – (faktura)	
Early Termination Visit		Předčasně ukončovací návštěva	
Nominal Week 16 Visit		Návštěva v nominálním týdnu 16	
Abnormal urinalysis lab handling (Invoice)		Laboratorní zpracování abnormálního nálezu v moči (faktura)	
Unscheduled Visit		Neplánovaná návštěva	
Dry Ice (Invoice)		Suchý led (faktura)	
Post IMP monitoring & vitals (invoice)	CCI	Monitorování a vitální funkce po podání léku (faktura)	CCI
Visit 4 for Q2W Patients		Návštěva č. 4 pro pacienty s aplikací každé 2 týdny	
Visit 8 for Q4W Patients		Návštěva č. 8 pro pacienty s aplikací každé 4 týdny	
Pregnancy Test (Serum)		Těhotenský test (Serum)	
Receipt of IMP		Příjem hodnoceného léčiva	
IMP Dispensing		Výdej hodnoceného léčiva	
IMP Storage at pharmacy – per month (only in the case IMP not picked up in time)		Skladování hodnoceného léčiva v lékárně – za měsíc (pouze v případě nevyzvednutí hodnoceného léčiva včas)	
IMP Storage at site – per month		Skladování na pracovišti klinického hodnocení -měsíčně	
IMP Administration -Monitoring – per hour		Podání hodnoceného léčiva – sledování – za hodinu	
Surcharge for activities performed by the pharmacy on weekends	100% to the price in the budget Per case and procedure as indicated in the Budget	Příplatek za činnosti prováděné lékárnou o víkendech	100 % k ceně v rozpočtu Za případ a postup, jak je uvedeno v rozpočtu

Phone Visit performed as Site Visit – if applicable (This applies to Visits 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52 and 54)	 per visit	Návštěva po telefonu provedená jako návštěva na místě – pokud je to relevantní (To platí pro návštěvy č. 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52 a 54)	 za návštěvu
3. FULL FORCE AND EFFECT		3. PLNÁ PLATNOST A ÚČINNOST	
3.1. This Amendment No. 1 shall enter into effect on the date of Publication of this Contract in the Contract Register. 3.2. Except for the above, the terms and conditions of the Agreement shall remain unchanged. Any references to the Agreement will be to the Agreement as amended by this Amendment. 3.3. This Amendment No. 1 may be executed in one or more counterparts, each of which shall be deemed an original, but which collectively shall constitute one and the same instrument. The Parties agree that signatures transmitted by electronic means (e.g. scanned version of the executed agreement in PDF format attached to an e-mail or signed with electronic signatures, incl. DocuSign) shall bind the Parties.		3.1. Tento dodatek č. 1 nabývá účinnosti dnem zveřejnění v Registru smluv. 3.2. S výjimkou výše uvedeného zůstávají podmínky smlouvy nezměněny. Veškeré odkazy na Smlouvu budou odkazem na smlouvu ve znění tohoto dodatku. 3.3. Tento Dodatek č. 1 může být vyhotoven v jedné nebo více kopiích, z nichž každá bude považována za originál, společně však tvoří stejný právní dokument. Smluvní strany se dohodly, že podpisy posílané elektronicky (např. naskenovaná verze uzavřené smlouvy ve formátu PDF připojená k e-mailu nebo s elektronickým podpisem, včetně DocuSign) jsou pro smluvní strany závazné.	

Accepted and agreed by:

LEO Pharma A/S

By/ Zástupce:

Name/Jméno:

Title/Funkce:

Date/Datum:

The undersigned [REDACTED] as an investigator confirms that I have thoroughly familiarized myself with the content of this Amendment.

[REDACTED]

Místo/Place:

Datum/Date:

Přijato a odsouhlaseno:

Fakultní nemocnice v Motole

Místo/Place:

Datum/Date:

Na základě pověření / under delegation of the employer

Níže podepsaná [REDACTED] jako zkoušející potvrzuji, že jsem se řadně seznámila s obsahem tohoto dodatku.