



AMENDMENT NO. 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment No. 1 (the "*Amendment*") to the Clinical Trial Agreement is concluded as of the date of last signature (the "*Effective Date*"), by and between:

Biogen Idec Research Limited, with a place of business at Innovation House, 70, Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom ("*Biogen Idec*"); and

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, located at Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Czech Republic, represented by MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., Director, ID number: 00159816, VAT number: CZ00159816 ("*Institution*"); and

██████████ (the "*Investigator*"); and

██████████ (the "*Sub-investigator*"); and

Quintiles Czech Republic, s.r.o. with offices located at Radlická 714, 158 00 Praha 5, Identification number: 247 68 651, Tax identification number: CZ247 68 651, acting on the basis of Power of Attorney dated 5 Dec 2013 (the "*CRO*").

(together the "*Parties*" or individually a "*Party*").

WHEREAS, Biogen Idec, the Institution, the Investigator and the CRO entered into the Clinical Trial Agreement concluded on 26 November 2014 (the "*Agreement*") with regard to Biogen Idec's clinical trial entitled "*Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension, CONNECT*", with Protocol number 109MS306 (the *Study*);

WHEREAS, The Parties have agreed to amend certain terms of the CTA as further set out in and pursuant to

DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento Dodatek č. 1 (dále jen „*Dodatek*“) ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení je uzavírán ke dni posledního podpisu (dále jen „*Datum účinnosti*“) mezi:

společností **Biogen Idec Research Limited**, se sídlem na adrese Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead Berkshire, SL6 4AY, Velká Británie (dále jen „*Biogen Idec*“); a

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, se sídlem: Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Czech Republic, zastoupená MUDr. Martinem Pavlíkem, Ph.D., ředitelem, IČ: 00159816, DIČ: CZ00159816 (dále jen „*Zdravotnické zařízení*“); a

██████████ (dále jen „*zkoušející*“); a

██████████ (dále jen „*Spoluzkoušející*“); a

Quintiles Czech Republic, s.r.o., se sídlem Radlická 714, 158 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651, pověřená k jednání na základě Plně moci ze dne 5. prosince 2013 (dále jen "*CRO*").

(společně dále „*strany*“ nebo jednotlivě „*strana*“).

ÚVODNÍ USTANOVENÍ: Biogen Idec, Zdravotnické zařízení, Zkoušející a CRO uzavřely dne 26. 11. 2014 Smlouvu o provedení klinického hodnocení (dále jen „*Smlouva*“) k provádění klinického hodnocení společnosti Biogen Idec s názvem „*Otevřené, randomizované, multicentrické, aktivně kontrolované klinické hodnocení s paralelním uspořádáním hodnotící účinnosti a bezpečnosti více dávek přípravku BG00012 u dětí ve věku od 10 do 18 let s relabující-remitující roztroušenou sklerózou, s dobrovolným otevřeným pokračováním klinického hodnocení, CONNECT*“, s číslem protokolu 109MS306 (dále jen „*Studie*“);

VZHLEDEM K TOMU, ŽE strany se dohodly na změně některých podmínek Smlouvy, jak je uvedeno

the terms and conditions of this Amendment;

NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual promises contained in this Amendment, the Parties hereby agree as follows:

1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

a. All capitalised terms used but not defined in this Amendment shall bear the meaning accorded to them in the CTA.

b. Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.

c. Unless the context requires otherwise, references in the CTA to "this Agreement" shall be to the CTA as amended by this Amendment and otherwise from time to time.

2. AMENDMENTS TO THE CTA

Based on the [REDACTED] the Parties hereby agree that the Agreement shall be amended as follows:

The payment tables under "Schedule A, Payments", section "Payment schedule" shall be deleted entirely and replaced with the following payment tables:

Payment schedule:

[REDACTED]

[REDACTED]

dále v tomto Dodatku a v souladu s jeho podmínkami;

NYNÍ, Z TOHOTO DŮVODU, s ohledem na vzájemné přísliby uvedené v tomto Dodatku, se strany dohodly takto:

1. DEFINICE A VÝKLAD

a. Výrazy psané velkými písmeny, které jsou použity, ale nejsou definovány v tomto Dodatku, jsou použity ve významu, jenž mají ve Smlouvě.

b. Nevyplývá-li z kontextu jinak, rozumí se odkazy na články či platební rozpočty v tomto Dodatku odkazy na příslušný článek či platební rozpočet uvedený ve Smlouvě.

c. Nevyplývá-li z kontextu jinak, odkazy ve Smlouvě na „tuto Smlouvu“ se rozumí odkazy na Smlouvu o klinickém hodnocení ve znění tohoto Dodatku a případných dalších změn v budoucnu.

2. ZMĚNY SMLOUVY

Na základě [REDACTED] strany tímto souhlasí, že ve Smlouvě bude provedena následující změna:

Platební tabulky uvedené v „Příloze A, Platby“ v Sekci „Platební rozvrh“ se tímto ruší v celém rozsahu a nahrazují následujícími platebními tabulkami:

Platební rozvrh:

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

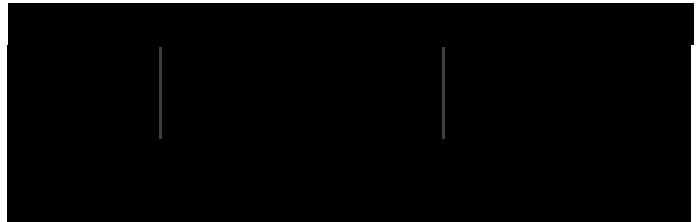
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



3. MISCELLANEOUS

- a) Except as specifically provided in this Amendment, the above accorded CTA remains unchanged.. In the event of any inconsistency between the terms of this Amendment and the CTA, the terms of this Amendment shall prevail.
- b) The CTA, as amended by this Amendment, constitutes the entire agreement between the Parties with respect to the subject matter hereof, and supersedes all previous representations, agreements, understandings and negotiations with respect thereto.
- c) This Amendment shall become valid and effective upon its signing by all Parties. The Parties hereby agree that performance under Article 2. of this Amendment will be applied retroactively from the date of approval of Protocol Amendment V. 4.1., i.e. 10 May 2016.
- d) This Amendment is executed in 4 counterparts in the Czech and English languages, with each Party receiving one counterpart in both language versions.
- e) In case of any discrepancy between the Czech and the English version of this Amendment, the Czech version shall prevail.
- f) This Amendment shall be governed and construed in accordance with the laws of Czech Republic.

3. RÚZNÉ

- a) S výjimkou případů konkrétně uvedených v tomto Dodatku, zůstává shora označená smlouva beze změn. V případě jakýchkoli nesrovnalostí mezi ustanoveními tohoto Dodatku a Smlouvy mají ustanovení tohoto Dodatku přednost.
- b) Smlouva ve znění tohoto Dodatku představuje úplné ujednání mezi stranami ohledně předmětu Smlouvy a nahrazuje veškerá předchozí prohlášení, ujednání, dohody a jednání ohledně Smlouvy.
- c) Tento Dodatek nabývá platnosti a účinnosti dnem jeho podpisu všemi Stranami. Smluvní strany tímto souhlasí, že plnění dle Článku 2. tohoto Dodatku bude uplatněno zpětně od data schválení Dodatku k protokolu verze 4.1, tj. 10. 5. 2016.
- d) Tento Dodatek je vyhotoven ve 4 stejnopisech v českém a anglickém jazyce, přičemž každá strana obdrží jeden stejnopis v obou jazykových verzích.
- e) V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí tohoto Dodatku má přednost česká verze.
- f) Tento Dodatek se bude řídit dle zákonů České republiky a bude vykládán v souladu s nimi.

Notwithstanding the foregoing, Biogen and CRO hereby acknowledge that the Institution is obliged to publish this Amendment along with the Agreement pursuant to Act no. 340/2015 Coll., on Agreements Register. Any information which constitutes trade secret of either Party is exempted from such publication. For the purposes of this Amendment and the Agreement such trade secrets include, but are not limited to, the design of individual visits described in the payment table/s in this Amendment and Schedule A, the minimum enrolment goal, expected number of Trial Subjects enrolled and the expected duration of the Trial and any other details related to the Protocol. Furthermore, personal data of individuals are also exempt from such publication, unless they have been previously published in another public register.

As and between the Parties, Institution agrees to publish this Amendment and the Agreement pursuant to the foregoing. After the execution hereof, the Provider requires to be provided with the agreed final version of the Amendment and the Agreement with highlighted sections considered as trade secrets by Biogen. The Provider will obtain prior approval from Biogen before further redacting the final version of the Amendment and the Agreement. In the event the Institution fails to publish the Amendment and Agreement terms in the legally required publication deadline, ie. as required thirty (30) days upon the last signature hereof, as specified in the above referenced law, the terms of this Amendment and Agreement may be published by the CRO or Biogen.

The estimated value of payment received under this Agreement per one patient, as amended, is CZK 393,569.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment through their duly authorised representatives as of the Amendment Effective Date.

Bez ohledu na výše uvedené, společnost Biogen a CRO tímto berou na vědomí, že Poskytovatel je povinen uveřejnit tento Dodatek společně se Smlouvou podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Jakékoliv informace, které tvoří obchodní tajemství obou stran, jsou osvobozeny od takového uveřejnění. Pro účely tohoto Dodatku a Smlouvy taková obchodní tajemství zahrnují, ale zejména, plán individuálních návštěv popsanych v platebním rozvrhu v tomto Dodatku a Přílohu A Smlouvy, minimální cíl náboru, očekávaný počet zařazených pacientů a očekávané trvání studie a jakékoli další podrobnosti týkající se protokolu. Kromě toho jsou rovněž osvobozeny od takového uveřejnění osobní údaje jednotlivců, pokud nebyly dříve publikovány v jiném veřejném registru.

Jak je dohodnuto mezi smluvními stranami, Poskytovatel souhlasí, že uveřejní tento Dodatek a Smlouvu na základě výše uvedeného. Poskytovatel vyžaduje před podpisem Dodatku zaslat odsouhlasenou finální verzi tohoto Dodatku a Smlouvy ve strojově čitelném formátu s podbarveným textem, který Biogen považuje za obchodní tajemství. Poskytovatel je povinen získat souhlas společnosti Biogen před tím, než bude konečnou verzi tohoto Dodatku a Smlouvy dále měnit nad rámec podbarveného textu ze strany společnosti Biogen. V případě, že Poskytovatel nezveřejní podmínky tohoto Dodatku a Smlouvy v požadované lhůtě třiceti (30) dnů před zákonem požadovaným termínem uveřejnění, jak je uvedeno ve výše odkazovaném zákoně, mohou být podmínky této smlouvy zveřejněny ze strany CRO nebo společností Biogen.

Přepokládaná hodnota plnění ze Smlouvy ve znění tohoto Dodatku za jednoho pacienta činí – 393.569 Kč.

NA DŮKAZ TOHO Strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím svých řádně oprávněných zástupců k Datu účinnosti Dodatku.



Signed by Quintiles Czech Republic s.r.o., under a Power of Attorney, for and on behalf of **BIOGEN IDEC**

Podepsáno společností Quintiles Czech Republic s.r.o., na základě plné moci v zastoupení **BIOGEN IDEC**

By: _____

Name:

Title:

Date: 10.8.2017

Podpis: _____

Jméno:

Funkce:

Datum: 10.8.2017

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

By: _____

Name: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Title: director

Date: 18.8.2017

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Podpis: _____

Jméno: MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC

Funkce: ředitel

Datum: 18.8.2017

INVESTIGATOR

By: _____

Name: [REDACTED]

Title: Investigator

Date: 31.8.2017

ZKOUŠEJÍCÍ

Podpis: _____

Jméno: [REDACTED]

Funkce: Zkoušející

Datum: 31.8.2017

Sub-investigator

By: _____

Name: [REDACTED]

Title: Sub-investigator

Date: 21.8.2017

Spolu-zkoušející:

Podpis: _____

Jméno: [REDACTED]

Funkce: Spolu-zkoušející

Datum: 21.8.2017

Party to the Agreement for payment purposes only
CRO

Smluvní strana této Smlouvy výhradně za účelem úhrady
plateb dle této Smlouvy

By: _____

Name:

Title:

Date: 10.8.2017

Podpis: _____

Jméno:

Funkce:

Datum: 10.8.2017