



AMENDMENT NO. 2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment No. 2 (the “*Amendment*”) to the Clinical Trial Agreement is effective as of its publication in the Register of Agreements (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 (as sponsor in compliance with the definition herein, hereinafter referred to as “*Biogen Idec*”); and

Fakultní nemocnice Hradec Králové, having a place of business at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic, Identification number: 00179906, Tax identification number: CZ00179906, represented by prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c., director (the Provider of Medical Services, in accordance with the below definition, hereinafter referred to as the “*Institution*”), and

[REDACTED], Czech Republic (the “*Investigator*”); and

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., with a place of business at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Czech Republic, Identification number: 247 68 651, Tax identification number: CZ247 68 651 (together with its affiliates (“*CRO*”), who has been contracted by **BIODEN IDEC RESEARCH LIMITED**, based on the Power of Attorney dated 23 September 2013.

(together the “*Parties*” or individually a “*Party*”).

1.1 WHEREAS,

(A) Pursuant to the clinical trial agreement dated 28 August 2014 and in accordance with the Amendment No. 1 dated on 14 November 2017 between Biogen Idec, the CRO, the Institution and the Investigators (the “*CTA*”) Biogen appointed the Institution and the Investigator to conduct a trial at the Institution under Protocol No. **109MS306** entitled 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*

DODATEK Č. 2 KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Tento Dodatek č. 2 (dále jen „*Dodatek*“) ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení nabývá účinnosti uveřejněním v registru smluv (dále jen „*Datum účinnosti*“) mezi:

společností **Biogen Idec Research Limited**, se sídlem na adrese Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom (jako Zadavatel ve smyslu níže uvedené definice dále jen „*Biogen Idec*“); a

Fakultní nemocnicí Hradec Králové, se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, IČ: 00179906, DIČ: CZ00179906, zastoupenou prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc., dr. h. c., ředitelem (jako „*Poskytovatel* ve smyslu níže uvedené definice dále jen „*Zdravotnické zařízení*“); a

[REDACTED], Česká republika (dále jen „*zkoušející*“); a

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o., se sídlem na adrese Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8 - Karlín, Česká republika, IČ: 247 68 651, DIČ: CZ247 68 651, (společně s jejími spřízněnými společnostmi dále jen „*CRO*“), která byla smluvně pověřena společností **BIODEN IDEC RESEARCH LIMITED**, na základě Plné moci ze dne 23. září 2013.

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

1.1 ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

(A) V souladu se smlouvou o provedení klinického hodnocení ze dne 28. 8. 2014 a ve znění dodatku č. 1 ze dne 14. 11. 2017 mezi společnostmi Biogen, CRO, Zdravotnickým zařízením a Zkoušejícím (dále jen „*Smlouva*“) společnost Biogen Idec pověřila Zdravotnické zařízení a Zkoušejícího prováděním klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení podle protokolu č. **109MS306** 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-*



to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension, CONNECT“, with Protocol number 109MS306 (the *Study*);

remitující roztroušenou sklerózou, s dobrovolným otevřeným pokračováním klinického hodnocení/CONNECT“, s číslem protokolu 109MS306 (dále jen „*Studie*“);

(B) Biogen Idec, the CRO, the Investigator and the Institution have agreed to amend certain terms of the CTA as further set out in and pursuant to the terms and conditions of this Amendment 2;

(B) Společnost Biogen Idec, CRO, Zkoušející a Zdravotnické zařízení se dohodly na změně některých podmínek Smlouvy, jak je uvedeno dále v tomto Dodatku č. 2 a v souladu s jeho podmínkami;

in consideration of the mutual promises contained in this Amendment 2, the Parties hereby agree as follows:

S ohledem na vzájemné přísliby uvedené v tomto Dodatku č. 2, se strany dohodly takto:

2. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

2.1. All capitalised terms used but not defined in this Amendment 2 shall bear the meaning accorded to them in the CTA.

2.2. Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment 2 shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.

2.3. Unless the context requires otherwise, references in the CTA to "this Agreement" shall be to the CTA as amended by this Amendment 2 and otherwise from time to time.

3. AMENDMENTS TO THE CTA

3.1 The Budget Table has been updated in accordance with Protocol Amendment Version 5.1. dated 22 August 2017 the Parties hereby agree that from the Effective Date the Agreement shall be amended as follows:

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

All visit payments noted below include reimbursement for all Trial procedures and associated Staff time on the Trial, including that of the Investigator and study coordinator.

2. DEFINICE A VÝKLAD

2.1. Výrazy psané velkými písmeny, které jsou použity, ale nejsou definovány v tomto Dodatku č. 2, jsou použity ve významu, jež mají ve Smlouvě.

2.2. Nevyplývá-li z kontextu jinak, rozumí se odkazy na články či platební rozpočty v tomto Dodatku č. 2 odkazy na příslušný článek či platební rozpočet uvedený ve Smlouvě.

2.3. Nevyplývá-li z kontextu jinak, odkazy ve Smlouvě na „tuto Smlouvu“ se rozumí odkazy na Smlouvu o klinickém hodnocení ve znění tohoto Dodatku č. 2 a případných dalších změn v budoucnu.

3. ZMĚNY SMLOUVY

3.1 Platební tabulka byla aktualizována na základě Dodatku k Protokolu verze 5.1 z 22. 8. 2017 strany tímto souhlasí, že od Data účinnosti bude ve Smlouvě provedena následující změna:

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

Níže uvedené platby za jednotlivé návštěvy zahrnují odměnu za veškerá vyšetření prováděná v rámci Klinického hodnocení a za čas, který prováděním Klinického hodnocení stráví příslušní Zaměstnanci, včetně času Zkoušejícího a koordinátora Klinického hodnocení.

2 will be modified or varied without the written consent, properly executed, of the Parties. For the avoidance of doubt, no modification or variation of this Amendment Agreement 2 will be valid if made by email.

4.3 Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment 2 shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.

4.4 This Amendment 2 is executed in 4 counterparts in the Czech and English languages, with each Party receiving one counterpart in both language versions.

4.5 In case of any discrepancy between the Czech and the English version of this Amendment 2, the Czech version shall prevail.

4.6 No Party has relied upon any statement, representation, warranty, understanding, undertaking, promise or assurance in entering into this Amendment Agreement 2 and no warranties, representations, covenants or guarantees express or implied are given, made or renewed by entering into this Amendment Agreement 2.

nebude měněno nebo upravováno bez náležitě vyhotoveného písemného souhlasu smluvních stran. Aby se předešlo pochybnostem, žádná změna nebo úprava tohoto dodatku ke smlouvě č. 2 provedená e-mailem nebude považována za platnou.

4.3 Není-li stanoveno jinak, všechny odkazy na články nebo platební rozvrhy v tomto Dodatku č. 2 budou odkazy na příslušné články nebo platební rozvrhy ve Smlouvě.

4.4 Tento Dodatek č. 2 je vyhotoven ve 4 stejnopisech v českém a anglickém jazyce, přičemž každá strana obdrží jeden stejnopis v obou jazykových verzích.

4.5 V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí tohoto Dodatku č. 2 má přednost česká verze.

4.6 Při uzavírání tohoto dodatku ke smlouvě č. 2 se žádná smluvní strana nespolehlala na jakákoli tvrzení, prohlášení, záruku, ujednání, závazek, slib nebo ujištění, a uzavřením tohoto dodatku ke smlouvě č. 2 nejsou poskytnuty, učiněny nebo obnoveny žádné záruky, prohlášení, přísliby nebo záruky, ať již výslovné nebo předpokládané.

5. GOVERNING LAW AND JURISDICTION

This Amendment 2 shall be governed and construed in accordance with the laws of Czech Republic.

Notwithstanding the foregoing, Biogen and CRO hereby acknowledge that the Institution is obliged to publish this Amendment 2 along with the Agreement and Amendment 1 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 2 and the Agreement as amended by the Amendment 1 such trade secrets include, but are not limited to, the design of individual visits described in the payment table/s in this Amendment 2 and Schedule A of the Agreement as amended by the Amendment 1, 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,

5. ROZHODNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PŘÍSLUŠNOST

Tento Dodatek č. 2 se bude řídit dle zákonů České republiky a bude vykládán v souladu s nimi.

Bez ohledu na výše uvedené, společnost Biogen a CRO tímto berou na vědomí, že Poskytovatel je povinen uveřejnit tento Dodatek č. 2 společně se Smlouvou a Dodatkem č. 1 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 č. 2 a Smlouvy ve znění Dodatku č. 1 taková obchodní tajemství zahrnují zejména, plán individuálních návštěv popsanych v platebním rozvrhu v tomto Dodatku č. 2 a Přílohu A Smlouvy ve znění Dodatku č. 1, 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.

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 2 and the Agreement and Amendment 1 pursuant to the foregoing. After the execution hereof, the Provider requires to be provided with the agreed final version of the Amendment 2 and the Agreement and Amendment 1 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 2, the Agreement and Amendment 1. In the event the Institution fails to publish the Amendment and Agreement terms in the legally required publication deadline, i.e. as required thirty (30) days upon the last signature hereof, as specified in the above referenced law, the terms of this Amendment 2, Agreement and Amendment 1 may be published by the CRO or Biogen.

The estimated value of payment received under this Agreement 2, as amended, is CZK **1 435 996**.

Jak je dohodnuto mezi smluvními stranami, Poskytovatel souhlasí, že uveřejní tento Dodatek č. 2, Smlouvu a Dodatek č. 1 na základě výše uvedeného. Poskytovatel vyžaduje před podpisem Dodatku zaslat odsouhlasenou finální verzi tohoto Dodatku č. 2, Smlouvy a Dodatku č. 1 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 č. 2, Smlouvy a Dodatku č. 1 dále měnit nad rámec podbarveného textu ze strany společnosti Biogen. V případě, že Poskytovatel neuveřejní podmínky tohoto Dodatku č. 2, Smlouvy a Dodatku č. 1 v zákonem požadované lhůtě třiceti (30) dnů od posledního podpisu, jak je uvedeno ve výše odkazovaném zákoně, mohou být podmínky této smlouvy uveřejněny ze strany CRO nebo společností Biogen.

Přepokládaná hodnota plnění ze Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 2 činí – **1 435 996Kč**.



IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment **2** through their duly authorised representatives as of the Amendment Effective Date. **NA DŮKAZ TOHO** Strany uzavřely tento Dodatek č. **2** prostřednictvím svých řádně oprávněných zástupců k Datu účinnosti Dodatku.

BIOGEN IDEC Research Limited

Signed by **IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.**, under a Power of Attorney, for and on behalf of **BIOGEN IDEC/**
Podepsáno společností **IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.** na základě plné moci v zastoupení **BIOGEN IDEC**:

By/Podpis: _____

Name/Jméno:

Title/Funkce:

Date/Datum:

30.7.2018

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

By/Podpis: _____

Name/Jméno: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.

Title/Funkce: Director/ředitel

Date/Datum: 7. 8. 2018

By/Podpis: _____

Title/Funkce: Investigator/Zkoušející

Date/Datum: 8. 8. 2018

Smluvní strana této smlouvy pouze pro účely plateb / Party to the Agreement for payment purposes only – **CRO**:

By/Podpis: _____

Na základě plné moci/ Under a Power of Attorney

IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.

Name/Jméno:

Title/Funkce:

Date/Datum:

30. 7. 2018