

**AMENDMENT NO. 6 TO CLINICAL TRIAL  
AGREEMENT**

**THIS AMENDMENT AGREEMENT NO. 6** is made effective as of its publication in the Register of Agreements, but applies to the rights and obligations of the Parties from dates specified in Section 3 below, by and between:

**Biogen Idec Ltd**, located at Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom ("**Biogen Idec**"), and

**Všeobecná fakultní nemocnice v Praze**, located at U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Czech Republic, Identification number: 00064165, Tax identification number: CZ00064165, represented by Mgr. Dana Jurásková, Ph.D., MBA, director (the "**Institution**"), and

**IQVIA RDS Inc.** with offices located at 4820 Emperor Blvd., Durham, NC 27703, having its representative office in Czech Republic: **IQVIA RDS Czech Republic, s.r.o.**, located at Pernerova 691/42, 186 00 Prague 8, Karlín, Czech Republic, formerly Quintiles Czech Republic, s.r.o. (jointly "**IQVIA**"), (hereinafter referred to as the "**CRO**")

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

**1. WHEREAS:**

1.1 (A) Pursuant to a clinical trial agreement dated 01.07.2009 between Biogen Idec and the Institution (the "**CTA**"), Biogen Idec appointed the Institution to conduct a trial at the Institution under Protocol No. 109MS303 entitled "A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" (the "**Trial**"). The CTA was subsequently amended by the Parties on 19.08.2011 by Amendment No. 1,

**DODATEK Č. 6 KE SMLOUVĚ O KLINICKÉM  
HODNOCENÍ**

**TENTO DODATEK KE SMLOUVĚ Č. 6** nabývá účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv, avšak upravuje práva a povinnosti Stran vzniklé k datům uvedeným v článku 3 níže, a je uzavírán mezi:

společností **Biogen Idec Ltd**, se sídlem Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené království (dále jen "**Biogen Idec**"), a

**Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze**, se sídlem U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, Česká Republika, Identifikační číslo: 00064165, Daňové identifikační číslo: CZ00064165, zastoupenou Mgr. Danou Juráskovou, Ph.D., MBA, ředitelkou (dále jen "**Zdravotnické zařízení**"), a

společností **IQVIA RDS Inc.** se sídlem 4820 Emperor Blvd., Durham, NC 27703, zastoupenou v České Republice společností **IQVIA RDS Czech Republic, s.r.o.**, se sídlem Pernerova 691/42, PSC 186 00, Praha 8, Karlín, Česká republika, dříve Quintiles Czech Republic, s.r.o. (společně dále jen "**IQVIA**"), (dále jen "**CRO**")

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

**1. ÚVODNÍ USTANOVENÍ:**

1.1 (A) Podle smlouvy o klinickém hodnocení ze dne 01.07.2009 uzavřené mezi společností Biogen Idec a Zdravotnickým zařízením (dále „**Smlouva**“) pověřila společnost Biogen Idec Zdravotnické zařízení prováděním klinického hodnocení ve Zdravotnickém zařízení podle protokolu č. 109MS303 s názvem „Multicentrická prodloužená studie se zaslepenými dávkami, jejímž cílem je vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost dvou dávek monoterapie přípravkem BG00012 u subjektů

on 03.08.2012 by Amendment No. 2, on 03.02.2014 by Amendment No. 3, on 16.10.2014 by Amendment No. 4 and on 03.11.2015 by Amendment No. 5.

(B) Biogen Idec, CRO 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 Agreement No. 6.

**IN CONSIDERATION** of the mutual promises contained in this Amendment Agreement 6, the parties hereby **AGREE AS FOLLOWS:**

## 2. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

2.1 All capitalised terms used but not defined in this Amendment Agreement No. 6 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 Agreement No. 6 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 Agreement No. 6 and otherwise from time to time.

## 3. AMENDMENTS TO THE CTA

Trial Duration Extension. The Protocol has been amended with Protocol Amendment version 5 dated 16 November 2014, to create an extension of additional [REDACTED] to the current Trial, and also amended with Protocol Amendment version 6 dated 21 January 2016, to create an extension of additional [REDACTED] to the current Trial, and as such this has added several new visits to the

s relabující-remitující roztroušenou sklerózou“ (dále „**Klinické hodnocení**“). Smlouva byla následně změněna smluvními stranami dne 19.08.2011 Dodatkem č. 1, dne 03.08.2012 Dodatkem č. 2, dne 03.02.2014 Dodatkem č. 3, dne 16.10.2014 Dodatkem č. 4 a dne 03.11.2015 Dodatkem č. 5.

(B) Společnost Biogen Idec, CRO a Zdravotnické zařízení souhlasily se změnou některých podmínek Smlouvy uvedených v tomto Dodatku ke Smlouvě č. 6 v souladu s podmínkami tohoto Dodatku.

**ZA PŘÍSLIB** vzájemného protiplnění v tomto Dodatku ke Smlouvě č. 6 se Smluvní strany dohodly na **NÁSLEDUJÍCÍM ZNĚNÍ:**

## 2. DEFINICE A VÝKLAD

2.1 Výrazy psané velkými písmeny, které nejsou definovány v tomto Dodatku ke Smlouvě č. 6, jsou použity ve významu, jenž mají ve Smlouvě.

2.2 Nebude-li z kontextu vyplývat něco jiného, rozumí se odkazy na články či přílohy tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 odkazy na příslušný článek ve Smlouvě či přílohu k ní.

2.3 Nebude-li z kontextu vyplývat něco jiného, odkazy ve smlouvě o klinickém hodnocení na „tuto Smlouvu“ se rozumí odkazy na smlouvu o klinickém hodnocení ve znění tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 a případných dalších změn v budoucnu.

## 3. ZMĚNY SMLOUVY

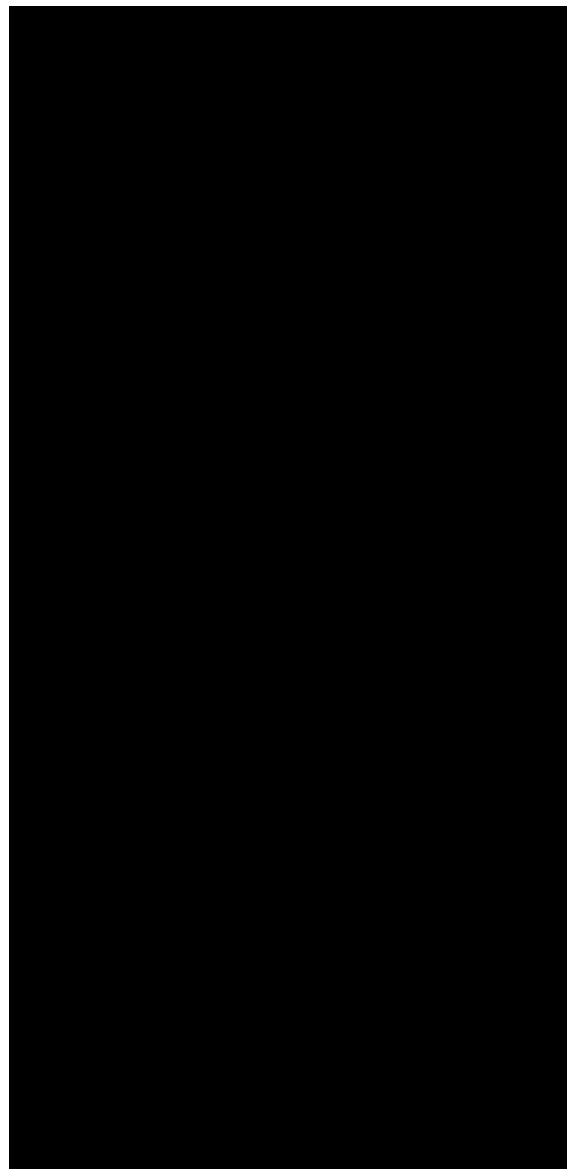
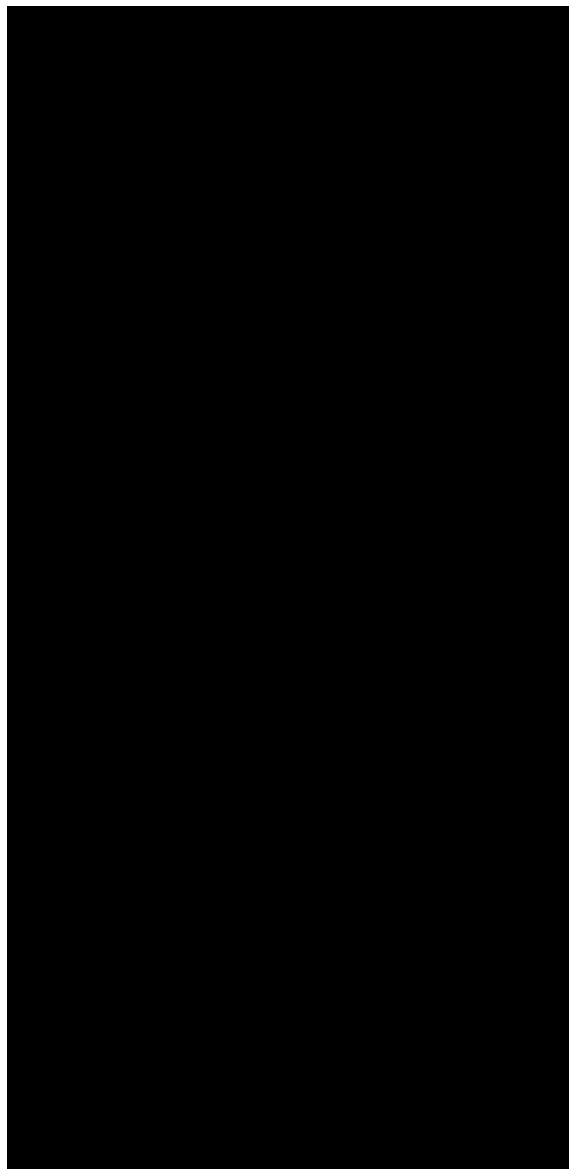
Prodloužení doby trvání klinického hodnocení. Protokol byl pozměněn Dodatkem k protokolu verze 5 ze dne 16. listopadu 2014, kterým bylo stávající Klinické hodnocení prodlouženo o další [REDACTED], a rovněž Dodatkem k protokolu verze 6 ze dne 21. ledna 2016, kterým bylo stávající Klinické hodnocení prodlouženo o další [REDACTED]. V souvislosti s tím bylo do Klinického

Trial for which the fees are captured under this Amendment Agreement No. 6. The Parties hereby agree that the budget related to Protocol Amendment version 5 as stated in the table below will be applied retrospectively from the protocol amendment 5 approval date of 14 May 2015, and the budget related to Protocol Amendment 6 as stated in the table below will be applied from the protocol amendment 6 approval date of 01 June 2016, the CTA shall be amended as follows:

hodnocení přidáno několik nových návštěv. Poplatky za tyto návštěvy jsou uvedeny v tomto Dodatku ke Smlouvě č.6. Smluvní strany tímto souhlasí, že rozpočet související s Dodatkem k protokolu verze 5, uvedený v tabulce níže, bude uplatněn retrospektivně od data schválení Dodatku k protokolu verze 5 dne 14. května 2015, a rozpočet související s Dodatkem k protokolu verze 6, uvedený v tabulce níže, bude uplatněn od data schválení Dodatku k protokolu verze 6 dne 1. 6. 2016, a Smlouva se proto mění takto:

3.1.1 The payment schedule table under Schedule A – Payments shall be deleted entirely and replaced with the following table:

3.1.1 Tabulka s přehledem plateb v Příloze A – Platby se celá vymaže a bude nahrazena následující tabulkou:





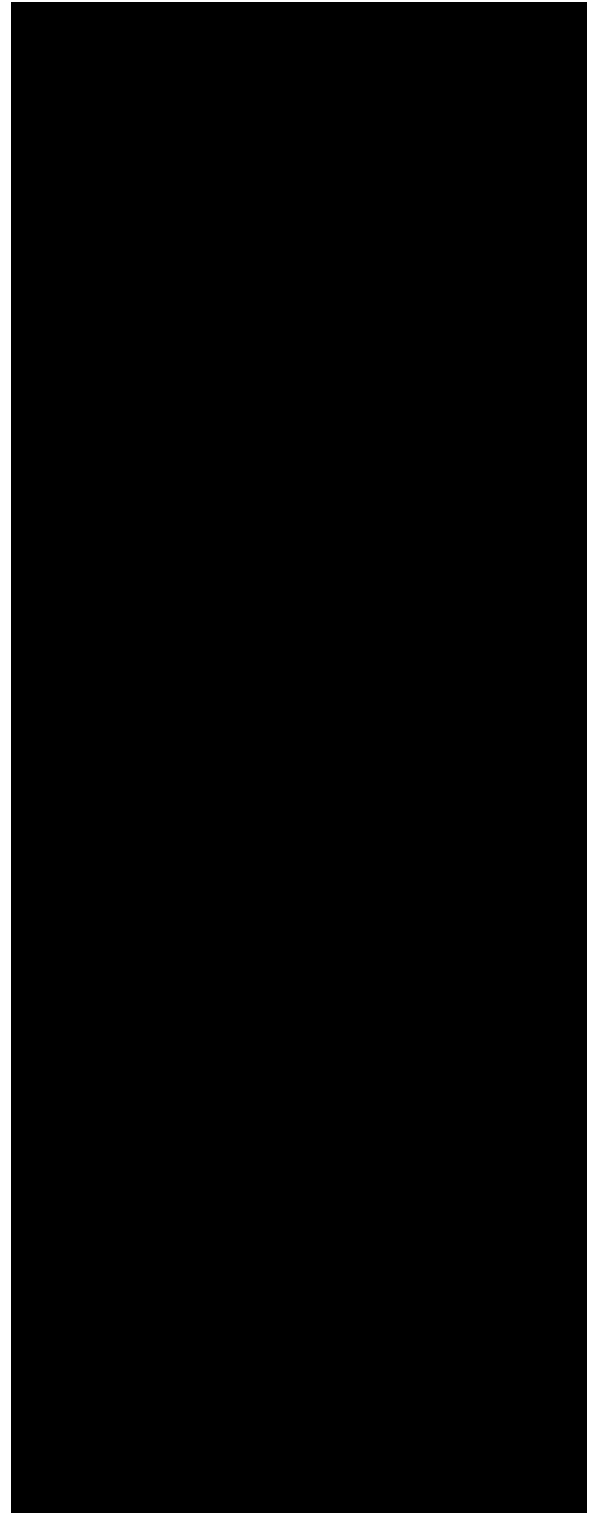
3.1.2 The Additional Units Costs Table under Schedule A - Payments shall be deleted entirely and replaced with the following:

3.1.2 Tabulka Další platby v Příloze A – Platby se celý vymaže a bude nahrazen následujícím přehledem:

:



:



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4. MISCELLANEOUS

4.1 The Amendment Agreement No. 6 contained herein is to be considered as an integral part of the CTA. For the avoidance of doubt, save as expressly varied herein, the CTA shall continue in full force and effect. In the event of any inconsistency between the terms of this Amendment Agreement No. 6 and the CTA, the terms of this Amendment Agreement No. 6 shall prevail.

4.2 No provision of this Amendment Agreement No. 6 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 No. 6 will be valid if made by email.

4.3 This Amendment Agreement No. 6 is executed in 3 counterparts each of which shall be an original but all of which together shall constitute one Amendment Agreement.

4.4 No Party has relied upon any statement, representation, warranty, understanding, undertaking, promise or assurance in entering into this Amendment Agreement No. 6 and no warranties, representations, covenants or guarantees express or implied are given, made or renewed by entering into this Amendment Agreement 6.

#### 5. GOVERNING LAW AND JURISDICTION

The Amendment Agreement No. 6 shall be governed and construed in accordance with the laws of the Czech Republic.

#### 6. LANGUAGE

#### 4. RŮZNÉ

4.1 Dodatek ke Smlouvě č. 6 obsažený v tomto ujednání je považován za nedílnou součást Smlouvy. Aby se předešlo pochybnostem, zůstává Smlouva i nadále v plném rozsahu platná a účinná s výjimkou případů výslovně změněných v tomto Dodatku. V případě rozporu mezi podmínkami tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 a Smlouvou mají přednost podmínky tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6.

4.2 Ustanovení tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 lze měnit nebo upravovat pouze s řádně podepsaným písemným souhlasem Smluvních stran. Aby se předešlo pochybnostem, změna nebo úprava tohoto Dodatku ke Smlouvě č.6 provedená e-mailem nebude považována za platnou.

4.3 Tento Dodatek ke Smlouvě č. 6 je vyhotoven ve 3 stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál a všechny společně budou představovat jeden a tentýž Dodatek ke Smlouvě.

4.4 Při uzavírání tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 se Smluvní strany nespolehaly na žádná prohlášení, vyjádření, ujištění, dohody, závazky, přísliby či záruky a uzavřením tohoto Dodatku ke Smlouvě č. 6 nejsou poskytována, činěna ani obnovována žádná ujištění, prohlášení, závazky nebo záruky, ať už výslovné, či mlčky předpokládané.

#### 5. ROZHODNÉ PRÁVO A SOUDNÍ PŘÍSLUŠNOST

Tento Dodatek ke Smlouvě č. 6 se řídí zákony České republiky a je vykládán podle nich.

#### 6. JAZYK

In case of any discrepancy between the Czech and the English version of this Amendment No. 6, the Czech version shall prevail.

## 7. PUBLICATION

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 in 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. The version of this Amendment and the Agreement intended for publication, which shall exclude all trade secrets and personal data, shall be provided to the Institution by CRO, after approval by Biogen, within 3 days from the execution hereof in a machine-readable format to the following e-mail address: [REDACTED]. In the event the Institution fails to publish the Amendment and Agreement terms as required thirty (30) days prior to the legally required publication deadline as specified in the above referenced law, the terms of this Amendment and Agreement may be published by the CRO or Biogen.

V případě jakýchkoli rozporů mezi českou a anglickou verzí tohoto Dodatku č. 6 má přednost česká verze.

## 7. ZVEŘEJNĚNÍ

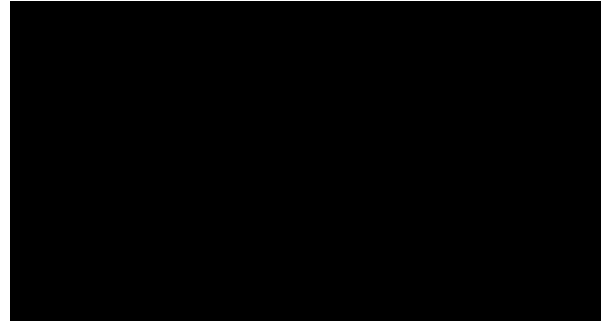
Bez ohledu na výše uvedené, společnost Biogen a CRO tímto berou na vědomí, že Zdravotnické zařízení je povinno uveřejnit tento Dodatek společně se Smlouvou podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Jakékoliv informace, které tvoří obchodní tajemství obou stran, jsou osvobozeny od takového uveřejnění. Pro účely tohoto Dodatku a Smlouvy taková obchodní tajemství zahrnují, 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, Zdravotnické zařízení souhlasí, že uveřejní tento Dodatek a Smlouvu na základě výše uvedeného. Verze tohoto Dodatku a Smlouvy určené k uveřejnění, se zaslepením všech obchodních tajemství a osobních údajů, se CRO zavazuje, po schválení společností Biogen, do 3 dnů od podpisu zaslat v strojově čitelném formátu v elektronické podobě na emailovou adresu [REDACTED]. V případě, že Zdravotnické zařízení neuveřejní podmínky tohoto Dodatku a Smlouvy v požadované lhůtě třiceti (30) dnů před zákonem požadovaným termínem zveřejnění, jak je uvedeno ve výše odkazovaném zákoně, mohou být podmínky této smlouvy zveřejněny ze strany CRO nebo společností Biogen.



The estimated value of financial payment under the Agreement, as amended, shall be approximately CZK 81 255,72 EUR.

Předpokládaná hodnota finančního plnění dle Smlouvy ve znění Dodatku činí přibližně 81 255,72 EUR.



**THIS AMENDMENT AGREEMENT 6** has been executed by or on behalf of the Parties through their duly authorised representatives on the date of last signature below.

**TENTO DODATEK SMLOUVY Č. 6** byl uzavřen Smluvními stranami nebo jejich řádně oprávněnými zástupci k datu posledního podpisu níže.

**Biogen Idec Limited**

By: \_\_\_\_\_  
Name: \_\_\_\_\_  
Title: \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

**Biogen Idec Limited**

Podpis: \_\_\_\_\_  
Jméno: \_\_\_\_\_  
Funkce: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_

**Všeobecná fakultní nemocnice v Praze**

By: \_\_\_\_\_  
Name: Mgr. Dana Jurásková, Ph.D., MBA  
Title: Director  
Date: \_\_\_\_\_

**Všeobecná fakultní nemocnice v Praze**

Podpis: \_\_\_\_\_  
Jméno: Mgr. Dana Jurásková, Ph.D., MBA  
Funkce: Ředitelka  
Datum: \_\_\_\_\_

*Party to the Agreement for payment purposes only*

*Strana Smlouvy pouze pro účely úhrad*

**CRO**

By: \_\_\_\_\_  
[signature]  
Name:  
Title:  
Date: \_\_\_\_\_

**CRO**

Podpis: \_\_\_\_\_  
[podpis]  
Jméno:  
Funkce:  
Datum: \_\_\_\_\_

**Investigator statement****Prohlášení zkoušejícího**

I, [REDACTED], the Principal Investigator of this Study, hereby confirm that I have studied the Protocol and any documents provided by the Sponsor (Biogen Idec Limited) for the conduct of the Study. I have been acquainted with this Amendment No. 6 concluded by Biogen Idec Limited and the General University Hospital in Prague (Všeobecná fakultní nemocnice v Praze) and I shall comply with the obligations set forth herein or implied by Good Clinical Practice in respect of the Principal Investigator.

Já, [REDACTED], Hlavní zkoušející této Studie, tímto potvrzuji, že jsem se seznámila s protokolem a všemi dokumenty předanými Zadavatelem (společnosti Biogen Idec Limited) k provedení Studie. Byla jsem seznámena s tímto Dodatkem č. 6 uzavřeným mezi společnostmi Biogen Idec Limited a Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze a budu dodržovat povinnosti v něm stanovené či vyplývající ze Správné klinické praxe hlavnímu zkoušejícímu.

By: \_\_\_\_\_  
Name: [REDACTED]  
Title: Principal Investigator  
Date: \_\_\_\_\_

Podpis: \_\_\_\_\_  
Jméno: [REDACTED]  
Funkce: Hlavní zkoušející  
Datum: \_\_\_\_\_