

AMENDMENT AGREEMENT No 1

DODATOK č. 1

THIS AMENDMENT AGREEMENT # 1 is made effective as of the date of last signature (the "**Effective Date**")

TENTO DODATOK č. 1 nadobúda účinnosť dňom posledného podpisu (ďalej „**deň nadobudnutia účinnosti**“).

Between**Zmluvné strany**

Biogen Idec Research Limited, located at Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, United Kingdom (**Biogen**), Identification No. 7588215, incorporated in the Commercial Register maintained by Companies House, Crown Way, Cardiff, CF14 3UZ, United Kingdom,

Biogen Idec Research Limited, so sídlom na adrese Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené kráľovstvo (ďalej „spoločnosť Biogen“), identifikačné číslo 7588215, zapísaná v obchodnom registri súdu Companies House, Crown Way, Cardiff, CF14 3UZ, Spojené kráľovstvo,

Narodny ustav detskych chorob, Klinika detskej neurologie LF UK a NEDCH, Limbova 1, 833 40 Bratislava, Slovak Republic (the **Institution**),

Národný ústav detských chorôb, Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika (ďalej „**zdravotnícke zariadenie**“),

Miriam Kolnikova, MD, PhD employee of Narodny ustav detskych chorob, Klinika detskej neurologie, Limbova 1, 833 04 Bratislava, Slovak Republic (the **Investigator**), and

MUDr. Miriam Kolníková, PhD., zamestnankyňa Národného ústavu detských chorôb, Klinika detskej neurológie, Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika (ďalej „skúšajúci“),

IQVIA RDS Slovakia s.r.o. Company filed in the Business register of the District court Bratislava I, section: Sro, File No č: 690230/B, Org No: 45942269, address: Vajnorska 100/B, 83104 Bratislava, Slovak Republic, represented by: Aurelia Mojzesova, MD per procuram (the **CRO**).

IQVIA RDS Slovakia s.r.o., spoločnosť zapísaná v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel: Sro, číslo vložky: 690230/B, IČO: 45942269, adresa: Vajnorská 100/B, 83104 Bratislava, Slovenská republika, zástupca: MUDr. Aurélie Mojžešová per procuram (ďalej „**CRO**“)

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

(ďalej spoločne „**zmluvné strany**“ alebo jednotlivu „**zmluvná strana**“).

WHEREAS:**ÚVODNÉ VYHLÁSENIA:**

(A) Pursuant to a Clinical trial agreement effective as of 5.11.2019 between Biogen and the Institution, Investigator and the CRO (the "**CTA**"), Biogen appointed the Institution and the Investigator to conduct a trial at the Institution under Protocol No. 105MS306 entitled "**An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years for the Treatment of Relapsing-**

(A) Podľa zmluvy o klinickom skúšaní platnej od 5.11.2019, uzavretej medzi spoločnosťou Biogen, zdravotníckym zariadením, skúšajúcim a CRO (ďalej „**zmluva**“), poverila spoločnosť Biogen zdravotnícke zariadenie a skúšajúceho vykonávaním klinického skúšania v zdravotníckom zariadení podľa protokolu č. 105MS306 s názvom **Odslepené, randomizované, multicentrické skúšanie s účinnou kontrolou a súbežnými skupinami na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti BIIB017 u pediatrických subjektov vo veku od 10 do**

240205_1 135551v1 5-Nov-2015

105MS306 CTA Template Slovakia INV & INST

Biogen105MS306, PI: Miriam Kolnikova MD, employee of Narodny ustav detskych chorob

Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension” (the “Trial”).

(B) Biogen and the Investigator, Institution and the CRO have agreed to amend certain terms of the CTA further to Institution request and Protocol Amendment Version 2.0 dated 09 January 2020 set out in and pursuant to the terms and conditions of this Amendment Agreement No 1.

IN CONSIDERATION of the mutual promises contained in this Amendment Agreement # 1, the Parties hereby **AGREE AS FOLLOWS:**

1. DEFINITIONS AND INTERPRETATION

1.1 All capitalised terms used but not defined in this Amendment Agreement # 1 shall bear the meaning accorded to them in the CTA.

1.2 Unless the context requires otherwise, all references to Sections or Schedules in this Amendment Agreement # 1 shall be references to the relevant section or schedule in the CTA.

1.3 Unless the context requires otherwise, references in the CTA to “this Agreement” shall be to the CTA as amended by this Amendment Agreement # 1 and otherwise from time to time.

2. AMENDMENTS TO THE CTA

2.1 Pursuant to Protocol Version 2.0, dated 09 January 2020, it is necessary to introduce certain modifications to the financial terms of the CTA. The Parties hereby agree that with effect from the date of the IRB/EC approval of Protocol Amendment version 2.0 dated the CTA shall be amended as follows:

Section L. entitled Budget Table(s) in Schedule A. Budget & Payment Schedule

is hereby deleted and replaced with the following Section L., capturing the updates resulting from Protocol version 2.0:

L. BUDGET TABLE(S)

All visit payments noted below include reimbursement for all Trial procedures and

najviac 18 rokov pri liečbe relaps-remitujúcej sklerózy multiplex, s voliteľným predĺženým obdobím (ďalej „skúšanie“).

(B) Spoločnosť Biogen, skúšajúci, zdravotnícke zariadenie a CRO sa v nadväznosti na požiadavku zdravotníckeho zariadenia a dodatok protokolu verzie 2.0 zo dňa 9. januára 2020 dohodli na zmene a doplnení niektorých podmienok zmluvy, ako sa uvádza v podmienkach tohto dodatku č. 1, a podľa týchto podmienok.

S OHLĎADOM NA vzájomné prísluby uvedené v tomto dodatku č. 1 sa zmluvné strany **DOHODLI TAKTO:**

1. DEFINÍCIE A VÝKLAD

1.1 Všetky kľúčové pojmy používané, ale nedefinované v tomto dodatku č. 1 majú ten význam, ktorý je uvedený v zmluve.

1.2 Pokiaľ z kontextu nevyplýva inak, všetky odkazy na časti alebo prílohy v tomto dodatku č. 1 sa rozumejú byť odkazmi na príslušnú časť alebo prílohu v zmluve.

1.3 Pokiaľ z kontextu nevyplýva inak, odkazy v zmluve na „túto zmluvu“ sa rozumejú byť odkazmi na zmluvu v znení tohto dodatku č. 1 a ďalších budúcich zmien a doplnení.

2. ZMENY A DOPLNENIA ZMLUVY

2.1 Podľa protokolu verzie 2.0 zo dňa 9. januára 2020 je potrebné zaviesť určité úpravy finančných podmienok zmluvy. Zmluvné strany sa týmto dohodli, že s platnosťou od dátumu schválenia dodatku protokolu verzie 2.0 etickou komisiou sa zmluva mení a dopĺňa takto:

Časť L s názvom Rozpočtové tabuľky v Prílohe A Rozpočet a rozpis platieb

sa týmto vypúšťa a nahrádza sa nasledujúcou časťou L, ktorá zachytáva aktualizácie vyplývajúce z protokolu verzie 2.0:

L. ROZPOČTOVÉ TABUĽKY

Všetky platby za návštevy uvedené nižšie zahŕňajú úhradu všetkých postupov skúšania a

associated [Staff or Personnel] time on the Trial, including that of the Investigator and study coordinator.

súvisiaceho času vynaloženého na skúšanie personálom vrátane skúšajúceho a koordinátora skúšania.

Planned Subject Visits (Part 1): / Plánované návštevy subjektov (1. časť):

| Description - Part 1/ Opis – 1. časť | Short Name/ Skrátený názov | Budget EUR/ Rozpočet v EUR |
|---|----------------------------------|-------------------------------|
|---|----------------------------------|-------------------------------|

| | | |
|---|--|------|
| TOTAL per patient/ SPOLU na jedného pacienta | | 6744 |
|---|--|------|

Planned Subject Visits (Part 2): /Plánované návštevy subjektov (2. časť):

| Description - Part 2/ Opis – 2. časť | Short Name/ Skrátený názov | Budget EUR/ Rozpočet v EUR |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
|---|-------------------------------|-------------------------------|

| | | |
|---|--|-------------|
| TOTAL per patient/ SPOLU na jedného pacienta | | 4990 |
|---|--|-------------|

** TELEPHONE FOLLOW-UP VISITS MAY BE REPLACED BY HOME VISITS FOR SUBJECTS WHO OPT FOR SUCH TO RECEIVE HELP WITH INJECTIONS IF SERVICE AVAILABLE IN THE COUNTRY. SERVICE ARRANGED UPON PARENTS'/SUBJECT REQUEST – REQUEST DOCUMENTED BY SITE STAFF IN SOURCE NOTES .

** KONTROLNÉ NÁVŠTEVY FORMOU TELEFONÁTU SA MÔŽU NAHRADIŤ DOMÁCIAMI NÁVŠTEVAMI V PRÍPADE SUBJEKTOV, KTORÉ SI TAKÚ MOŽNOSŤ ZVOLIA, ABY SA IM POSKYTLA POMOC S PODÁVANÍM INJEKCIÍ, AK JE TÁTO SLUŽBA V KRAJINE DOSTUPNÁ. SLUŽBA SA ZABEZPEČÍ NA ŽIADOSŤ RODIČOV/SUBJEKTU – ŽIADOSŤ ZDOKUMENTUJE PERSONÁL PRACOVISKA SKÚŠANIA V ZDROJOVÝCH POZNÁMKACH.

*Visits are only required for Subjects who were randomized to Avonex in Part 1/

* Návštevy sa vyžadujú len v prípade subjektov, ktoré boli v 1. časti randomizované na užívanie lieku Avonex.

Conditional Subject Visits (inclusive of overhead): /

Návštevy subjektov vykonávané podľa potreby (vrátane prevádzkových nákladov):

| Description/Opis | Short Name/ Skrátený názov | Budget EUR/ Rozpočet v EUR |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| Early Withdrawl Visit/ Návšteva po predčasnom vystúpení | EW/PV | 491 |
| Unscheduled Relapse Assessment Visit/ Neplánovaná návšteva na hodnotenie relapsov | UV-Relapse/ NN – relaps | 559 |
| Examining Neurologist: Relapse Assessment/ Vyšetrujúci neurológ: hodnotenie relapsov | EN-Relapse/ VN – relaps | 73 |
| Unscheduled Lab Visit/ Neplánovaná návšteva na laboratórne vyšetrenia | UV-Lab/ NN – laboratórium | 73 |
| Prescreening telemedicine consultation/ | | 107 |

3

105MS306 CTA

135551v1

Biogen105MS306, PI: Miriam Kolnikova MD, employee of Narodny ustav detskych chorob

CTA Amendment template for ROW 23April2020

IXA36396_SVK_en_Biogen_105MS306_PV2.0_ROW_Site_Contract_Amendment_Template_FINAL

CLEAN_06May2020 final clean for transl 8.7.2020_Translated on 13-Jul-2020-1

| | | |
|--|--|------------|
| Telemedicínska konzultácia pred vstupnými vyšetreniami | | |
| Telemedicine consultation/ Telemedicínska konzultácia | | 197 |

(*) Note: The above conditional procedures costs will be reimbursed on a pass through basis upon receipt of an original invoice. All invoices must contain the Subject number/unique identifier, visit number, and visit date for payment to be issued.

(*) Poznámka: Vyššie uvedené náklady na postupy vykonávané podľa potreby sa budú uhrádzať priebežne po prevzatí originálu faktúry. Aby sa mohla poukázať platba, musia všetky faktúry obsahovať číslo alebo iný jednoznačný identifikátor subjektu, číslo návštevy a dátum návštevy.

Conditional Procedure Costs (inclusive of overhead):

Náklady na postupy vykonávané podľa potreby (vrátane prevádzkových nákladov):

| Conditional Procedure/ Postupy vykonávané podľa potreby | Budget EUR/ Rozpočet v EUR |
|--|---------------------------------------|
| MRI Brain: with contrast material (If not SOC)/ | |

Note: The above conditional procedure costs will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of an original invoice. All invoices must contain the Subject number/unique identifier, visit number, and visit date for payment to be issued.

Poznámka: Vyššie uvedené náklady na postupy vykonávané podľa potreby sa budú uhrádzať priebežne po prevzatí originálu faktúry. Aby sa mohla poukázať platba, musia všetky faktúry obsahovať číslo alebo iný jednoznačný identifikátor subjektu, číslo návštevy a dátum návštevy.

2.2 Pursuant to Institution request of a one time Pharmacy Set up fee, the Parties hereby agree that with effect from the Amendment Agreement #1 Effective Date, One time, Pharmacy Set Up Fee is being added under Section M entitled 'Additional Applicable Fee(s)' in Schedule A 'Budget and Payment Schedule' of the CTA, as follows:

2.2. Na základe požiadavky Zdravotníckeho zariadenia na úhradu jednorazového zriaďovacieho poplatku pre lekáreň, zmluvné strany súhlasia, že s účinnosťou Dodatku č. 1, jednorazový zriaďovací poplatok pre lekáreň sa dopĺňa do časti M "Ďalšie poplatky" v Prílohe B "Rozpočet a platobná tabuľka" Zmluvy o klinickom skúšaní a to v nasledovnom znení:

"PHARMACY SET-UP FEE:

Jednorazový zriaďovací poplatok pre lekáreň

A one-time Pharmacy Set-Up payment of 304 EUROS will be made to Payee.

Jednorazový poplatok vo výške 304 € sa uhradí v prospech príjemcu.

Reimbursement will be made upon receipt of original invoices and any other appropriate documentation."

Úhrada sa uskutoční na základe vystavenej faktúry a prípadne ďalšej potrebnej dokumentácie.

3. MISCELLANEOUS

3. OSTATNÉ ZMLUVNÉ USTANOVENIA

3.1 The Amendment Agreement # 1 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

3.1 Dodatok č.1 uvedený v tomto dokumente sa považuje za neoddeliteľnú súčasť zmluvy. Aby sa predišlo pochybnostiam, až na výnimky výslovne uvedené v tomto dodatku zostáva zmluva plne

the event of any inconsistency between the terms of this Amendment Agreement # 1 and the CTA, the terms of this Amendment Agreement [#] shall prevail.

3.2 No provision of this Amendment Agreement # 1 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 # 1 will be valid if made by email.

3.3 This Amendment Agreement # 1 may be executed in any number of counterparts each of which shall be an original but all of which together shall constitute one Amendment Agreement.

3.4 No Party has relied upon any statement, representation, warranty, understanding, undertaking, promise or assurance in entering into this Amendment Agreement # 1 and no warranties, representations, covenants or guarantees express or implied are given, made or renewed by entering into this Amendment Agreement # 1.

4. GOVERNING LAW AND JURISDICTION

The Amendment Agreement # 1 shall be governed and construed in accordance with the laws of the Slovak Republic.

THIS AMENDMENT AGREEMENT # 1 has been executed by or on behalf of the Parties through their duly authorised representatives on the Effective date.

platná a účinná. V prípade akéhokoľvek nesúladu medzi podmienkami tohto dodatku č. 1 a podmienkami zmluvy majú prednosť podmienky tohto dodatku č. 1.

3.2 Žiadne ustanovenie tohto dodatku č. 1 sa neupraví ani nezmení bez písomného a náležite podpísaného súhlasu zmluvných strán. Aby sa predišlo pochybnostiam, žiadna úprava ani zmena tohto dodatku č. 1 nebude platná, ak sa vykoná e-mailom.

3.3 Tento dodatok č. 1 sa môže podpísať v ľubovoľnom počte rovnopisov, z ktorých každý bude originál, ale ktoré všetky spolu budú predstavovať jeden dodatok.

3.4 Žiadna zo zmluvných strán sa pri uzavretí tohto dodatku č. 1 nespoliehala na akékoľvek vyhlásenie, vyjadrenie, záruku, dohovor, záväzok, prísľub ani ubezpečenie a uzavretím tohto dodatku č. 1 sa neposkytujú, nevytvárajú ani neobnovujú žiadne záruky, vyhlásenia, dohody ani garancie.

4. ROZHODNÉ PRÁVO A JURISDIKCIA

Tento dodatok č. 1 sa riadi právnymi predpismi Slovenskej republiky a vykladá sa v súlade s nimi.

TENTO DODATOK Č. 1 podpísali zmluvné strany alebo ho v mene zmluvných strán podpísali riadne oprávnení zástupcovia v deň nadobudnutia účinnosti.

**IQVIA RDS Slovakia s.r.o. on behalf of Biogen Idec
Research Limited/**

**IQVIA RDS Slovakia s.r.o. v mene spoločnosti Biogen Idec
Research Limited**

By:/Podpísa:

Name:/Meno a
priezvisko: Aurelia Mojzesova, MD.
Head of Clinical Opns.

Title:/Funkcia:

Date:/Dátum: Sep 30, 2020

**Narodny ustav detskych chorob/ Národný ústav detských
chorôb**

By:/Podpísaný:

Name:/Meno a
priezvisko: Ing et Ing Peter Hagot

Title:/Funkcia: riaditel

Date:/Dátum: 20/10/2020

Miriám Kolnikova, MD, PhD/ MUDr. Miriám Kolníková, PhD.

By:/Podpísaný: _____

Name:/Meno a priezvisko: MIRIAM KOLNIKOVA MD (M.D.)

Title:/Funkcia: Principal Investigator

Date:/Dátum: 16. X. 2020

IQVIA RDS Slovakia s.r.o./ IQVIA RDS Slovakia s.r.o.

By:/Podpísaný

:

Name:/Meno a
priezvisko:

~~Aurelia Mojzesova, m~~
Head of Clinical Opns

Title:/Funkcia:

Date:/Dátum:

sep 30, 2020

