

**AMENDMENT NO. 1 TO THE
CLINICAL TRIAL AGREEMENT****DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O
PROVEDENÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ**

This Amendment No. 1 (“Amendment No. 1”) to Clinical Trial Agreement dated 23 July, 2021, is valid on the date of last signature and effective on the date of publishing in accordance with the Act no. 340/2015 Coll. On the Register of Contracts (the “Effective Date”), by and between

Tento Dodatek č. 1 (dále jen „Dodatek č. 1“) ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení ze dne 23. července 2021, nabývá platnosti ke dni podpisu poslední stranou a stává se účinným dnem uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv (dále jen „Datum účinnosti“), mezi

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze located at U Nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08, Czech Republic, Company ID number: 00064165, TAX ID number: CZ00064165, represented by xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (the “Institution”),

Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze se sídlem U Nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08, Česká republika, IČ: 00064165, DIČ: CZ00064165, zastoupenou xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (dále jen „Zdravotnické zařízení“),

and

a

Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, Czech Republic, IČO (company ID number): 27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574, represented by xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (“PRA”), acting as an independent contractor for **Ionis Pharmaceuticals, Inc.** se sídlem 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA (the “Sponsor”), legally represented in European Union by **Ionis Development (Ireland) Limited**, se sídlem 10 Earlsfort Terrace, Dublin, D02 T380, Ireland (the “Sponsor Representative”)

společností **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.**, se sídlem Jankovcova 1569/2c, 170 00, Praha 7, Česká republika, IČO: 27636852, společností s ručeným omezeným řádně zapsanou v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574, zastoupenou xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx (dále jen „PRA“), jednající jako nezávislý dodavatel společnosti **Ionis Pharmaceuticals, Inc.** se sídlem 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA (dále jen „Zadavatel“), v Evropské unii právně zastoupen společností **Ionis Development (Ireland) Limited**, se sídlem 10 Earlsfort Terrace, Dublin, D02 T380, Irsko (dále jen „Zástupce Zadavatele“).

and

a

xxxxxxxxxxxxxxxxxx, an employee of the Institution, acting within the scope of his/her employment (“Investigator”), each of which are also referred to herein individually as a “Party,” and collectively as the “Parties”.

xxxxxxxxxxxxxxxxxx, zaměstnancem Zdravotnického zařízení, jednajícího v rozsahu svého zaměstnání (dále jen „Zkoušející“), z nichž každý je zde také označován jednotlivě jako „smluvní strana“ a společně jako „smluvní strany“,

RECITALS:

WHEREAS, the Parties executed Agreement to conduct a clinical study with the title “**A Phase 3 Global, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM)**”, (the “Study”), bearing protocol number **ION-682884-CS2** (the “Protocol”).

WHEREAS, Protocol Amendment No. 5 was implemented, which revised costs for the performance of the Study; and

WHEREAS, the Parties now desire to make certain modifications to the Agreement to account for changes to Budget, all as set forth in this Amendment No. 1.

NOW THEREFORE, in consideration of the premises and mutual covenants herein contained, and for other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the Parties hereto agree as follows:

AGREEMENT:

Effective as of the Amendment No. 1 Effective Date, the Parties hereby agree as follows:

1. **Change in Budget.** The Budget set forth under Exhibit B to the Agreement, is hereby deleted in its entirety and replaced with the revised Budget set forth Exhibit B to this Amendment No. 1, attached hereto and incorporated herein by this reference.

MISCELLANEOUS:

This Amendment No. 1 amends the terms of the Agreement and is deemed incorporated into and governed by all other terms of the Agreement. To

ODŮVODNĚNÍ:

VZHLEDEM K TOMU, že smluvní strany uzavřely Smlouvu za účelem provedení klinické studie s názvem „**Globální, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku ION-682884 u pacientů s transthyretinem zprostředkovanou amyloidovou kardiomyopatií (ATTR CM)**“ (dále jen „Studie“), s cílem protokolu **ION-682884-CS2** (dále jen „Protokol“).

VZHLEDEM K TOMU, že byl implementován Dodatek Protokolu č. 5, který upravil náklady na provedení Studie; a

VZHLEDEM K TOMU, že smluvní strany si nyní přejí provést určitou úpravu Smlouvy, která zohlední změnu Rozpočtu, jak je uvedeno v tomto Dodatku č. 1;

PROTO NYNÍ s ohledem na zde obsažené předpoklady a vzájemné shody a dohody spolu s řádným a hodnotným protiplněním, jehož příjem a dostatečnost jsou tímto uznány, se smluvní strany dohodly takto:

DOHODA:

K Datu účinnosti Dodatku č. 1 se smluvní strany dohodly takto:

1. **Změna Rozpočtu.** Rozpočet stanovený v Příloze B Smlouvy se tímto v celém rozsahu ruší a nahrazuje revidovaným Rozpočtem v Příloze B k tomuto Dodatku č. 1, připojený níže a zahrnutý tímto odkazem.

RŮZNÉ:

Tento Dodatek č. 1 upravuje podmínky Smlouvy a je považován za začleněný do všech ostatních podmínek Smlouvy a řídí se všemi ostatními

the extent that the Agreement is explicitly amended by this Amendment No. 1, the terms of this Amendment No. 1 will control where the terms of the Agreement are contrary to or conflict with the following provisions. Where the Agreement is not explicitly amended, the terms of the Agreement will remain in full force and effect. Capitalized terms used in this Amendment No. 1 that are not otherwise defined herein shall have the same meanings as such terms have in the Agreement. Except as expressly modified by this Amendment No. 1, all the other provisions contained in the Agreement remain valid, binding and unchanged.

Amendment No. 1 is executed in three (3) counterparts, each of which shall be deemed an original but taken together shall constitute one and the same instrument. Each Party shall receive one copy. The priority language of this Agreement will be Czech. In the event of any discrepancy between the two language versions, the Czech version shall prevail

The Parties agree that, no later than on the date of signing of this Amendment No. 1, the Institution will publish the Amendment version specifically prepared and provided to the Institution for this purpose by PRA, in machine-readable format in electronic form, by sending it to the email address xxxxxxxxxx. Notification from the Register about publication of the Agreement will be sent to PRA to email: xxxxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxx. The value of the Agreement as amended by Amendment No. 1 is CZK 2,566,000.

Signature page to follow.

podmínkami Smlouvy. Do rozsahu, do něhož je Smlouva výslovně upravena tímto Dodatkem č. 1, budou podmínky tohoto Dodatku č. 1 regulovat ustanovení, kde jsou podmínky Smlouvy protichůdné nebo v rozporu s následujícími ustanoveními. Tam, kde Smlouva není výslovně upravena, zůstanou její ustanovení plně platná a účinná. Výrazy psané velkým písmem, které se používají v tomto Dodatku č. 1 a nejsou v něm jinak definovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě. S výjimkou výslovné úpravy tímto Dodatkem č. 1 zůstávají všechna ostatní ustanovení obsažená ve Smlouvě platná, závazná a nezměněná.

Dodatek č. 1 je uzavřen ve třech (3) vyhotoveních, z nichž se každé vyhotovení považuje za originál, ale které společně zakládají jeden a tentýž dokument. Každá smluvní strana obdrží po jednom vyhotovení.

Rozhodným jazykem Dodatku č. 1 bude český jazyk. V případě jakéhokoli rozporu mezi oběma jazykovými verzemi je rozhodující česká verze.

Smluvní strany se dohodly, že Zdravotnické zařízení uveřejní verzi Dodatku č. 1, kterou mu za tímto účelem připraví a poskytne PRA nejpozději v den podpisu dodatku, a to v strojově čitelném formátu v elektronické podobě zasláním na emailovou adresu xxxxxxxxxx. Notifikace správce registru smluv o uveřejnění Smlouvy bude zaslána PRA na e-mail pověřené osoby: xxxxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxx. Hodnota Smlouvy ve znění Dodatku č. 1 činí 2 566 000 Kč.

Podpisová strana následuje.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Amendment No. 1 to be executed by their duly authorized representatives.

NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany uzavřely tento Dodatek č. 1 prostřednictvím řádně zmocněných zástupců.

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, s.r.o.

By/Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Title/Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Date/Datum: _____

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

By/Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Title/Funkce: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Date/Datum: _____

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Title/Funkce: Principal Investigator / Hlavní zkoušející

Date/Datum: _____

EXHIBIT A / PŘÍLOHA A
REVISED BUDGET / REVIDOVANÝ ROZPOČET

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX