

**AMENDMENT NO. 3 TO THE
CLINICAL TRIAL AGREEMENT**

**DODATEK Č. 3 KE SMLOUVĚ O
PROVEDENÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ**

This Amendment No. 3 (“Amendment No. 3”) to Clinical Trial Agreement no. KHL/2021/019/La dated 29 September, 2021, as previously amended, is effective on the day of the publishing in accordance with the Act no. 340/2015 Coll. On the Register of Contracts (the “Effective Date”), by and between

Tento Dodatek č. 3 (dále jen „Dodatek č. 3“) ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení č. KHL/2021/019/La ze dne 29. září 2021, ve znění předchozích dodatků nabývá účinnosti dnem uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv (dále jen „Datum účinnosti“), mezi

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně located at Pekařská 53, 602 00 Brno, Czech Republic, IČO (Company ID): 00159816, DIČ (VAT ID): CZ00159816, represented by Ing. Vlastimil Vajdák, director (the “Institution”),

Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně se sídlem Pekařská 53, 602 00 Brno, Česká republika, IČO: 00159816, DIČ: CZ00159816, zastoupenou Ing. Vlastimilem Vajdákem, ředitelem (dále jen „Zdravotnické zařízení“),

Pharm Research Associates (UK) Ltd., located at 500 Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6 AD, United Kingdom and with registred address at Cannon Place, 78 Cannon Street, London, EC4N 6AD, UK, VAT: GB864432712 (“PRA”), acting as an independent contractor for **Ionis Pharmaceuticals, Inc.**, located at 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US (the “Sponsor”)

společností **Pharm Research Associates, (UK) Ltd.**, se sídlem 500 Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6 AD, Spojené království, s registrovanou adresou Cannon Place, 78 Cannon Street, Londýn, EC4N 6AD, Spojené království, DIČ: GB864432712 (dále jen „PRA“), jednající jako nezávislý dodavatel společnosti **Ionis Pharmaceuticals, Inc.** se sídlem 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA (dále jen „Zadavatel“)

and

a

xxx, date of birth: xxx, place of residence: xxx, Czech Republic (“Investigator”),

xxx, nar.: xxx, bytem xxx, Česká republika (dále jen „Zkoušející“),

each of which are also referred to herein individually as a “Party,” and collectively as the “Parties”.

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. 7 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. 3.

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

AGREEMENT:

Effective as of the Amendment No. 3 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. 3, attached hereto and incorporated herein by this reference.

MISCELLANEOUS:

This Amendment No. 3 amends the terms of the Agreement and is deemed incorporated into and governed by all other terms of the Agreement. To the extent that the Agreement is explicitly

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 číslem protokolu **ION-682884-CS2** (dále jen „Protokol“).

VZHLEDEM K TOMU, že byl implementován Dodatek Protokolu č. 7, 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. 3;

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

DOHODA:

S účinností k Datu účinnosti Dodatku č. 3 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. 3, připojeným níže a zahrnutým tímto odkazem.

RŮZNÉ:

Tento Dodatek č. 3 upravuje podmínky Smlouvy a je považován za začleněný do všech ostatních podmínek Smlouvy a řídí se všemi ostatními podmínkami Smlouvy. Do rozsahu, do něhož je



amended by this Amendment No. 3, the terms of this Amendment No. 3 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. 3 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. 3, all the other provisions contained in the Agreement remain valid, binding and unchanged.

The Parties acknowledge and confirm that with regard to Act No. 340/2015 Coll., On the Register of Contracts, the Institution is obliged to publish this Amendment No. 3.

The expected maximum amount of the total payment under this Agreement No. 3 is CZK 2.280.000.

This Amendment No. 3 is made in the English and Czech language versions. In the event of any discrepancy between the two language versions, the Czech version shall prevail, provided that the English version shall be sufficiently consulted to determine the genuine intention of the Parties with respect to the discrepancy.

This Amendment No. 3 is drawn up in 3 copies, each Party will receive one.

Smlouva výslovně upravena tímto Dodatkem č. 3, budou podmínky tohoto Dodatku č. 3 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. 3 a nejsou v něm jinak definovány, mají stejný význam jako ve Smlouvě.

S výjimkou výslovné úpravy tímto Dodatkem č. 3 zůstávají všechna ostatní ustanovení obsažená ve Smlouvě platná, závazná a nezměněná.

Smluvní strany tímto berou na vědomí a potvrzují, že Zdravotnické zařízení je povinno uveřejnit tento Dodatek č. 3 podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv.

Předpokládaná hodnota Smlouvy ve znění tohoto Dodatku č. 3 je přibližně 2.280.000 Kč.

Tento Dodatek č. 3 je vyhotoven v anglickém a českém jazykovém znění. V případě jakéhokoli rozporu bude rozhodující česká jazyková verze, za předpokladu, že bude dostatečně konzultována anglická verze, aby bylo možné určit skutečný záměr stran s ohledem na daný rozpor.

Tento Dodatek č. 3 je vypracován ve 3 vyhotoveních, z nichž každá Smluvní strana obdrží po jednom.

Signature page to follow.

Podpisová strana následuje.



IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Amendment No. 3 to be executed by their duly authorized representatives as of the Amendment No. 3 Effective Date.

NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany uzavřely tento Dodatek č. 3 prostřednictvím řádně zmocněných zástupců k uvedenému Datu účinnosti Dodatku č. 3.

PHARM RESEARCH ASSOCIATES (UK) Ltd

By / Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: xxx

Title / Funkce: xxx

Date / Datum: 3.8.2023

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

By / Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name / Jméno: Ing. Vlastimil Vajdák

Title / Funkce: Director / Ředitel

Date / Datum: 14.8.2023

xxx

By / Podepsal: _____

Name / Jméno: xxx

Title / Funkce: Principal Investigator / Hlavní zkoušející

Date / Datum: 10.8.2023

READ AND AKCNOWLEDGED

I, xxx, Sub-investigator of this Study, hereby certify that I became familiar with the protocol and all the documents submitted by PRA for performance of the Study. I was acquainted with this Agreement, I will abide the obligations set out to Sub-investigator and will proceed in accordance with the Act No. 378/2007 Coll., On Pharmaceuticals, as amended and with other legal regulations.

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxxTitle/Funkce: Sub-investigator / SpoluzkoušejícíDate/Datum: 17.8.2023**ČETL(A) JSEM A JSEM SROZUMĚN(A)**

Já, xxx Spolu-zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Protokolem a všemi dokumenty předanými společností PRA k provedení Studie. Byl jsem seznámen s touto Smlouvou, budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Spolu-zkoušejícímu a postupovat v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění a dalšími právními předpisy.

READ AND AKCNOWLEDGED

I, xxx, Sub-investigator of this Study, hereby certify that I became familiar with the protocol and all the documents submitted by PRA for performance of the Study. I was acquainted with this Agreement, I will abide the obligations set out to Sub-investigator and will proceed in accordance with the Act No. 378/2007 Coll., On Pharmaceuticals, as amended and with other legal regulations.

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxxTitle/Funkce: Sub-investigator / SpoluzkoušejícíDate/Datum: 17.8.2023**ČETL(A) JSEM A JSEM SROZUMĚN(A)**

Já, xxx, Spolu-zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Protokolem a všemi dokumenty předanými společností PRA k provedení Studie. Byl jsem seznámen s touto Smlouvou, budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Spolu-zkoušejícímu a postupovat v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění a dalšími právními předpisy.

READ AND AKCNOWLEDGED

I, xxx, Sub-investigator of this Study, hereby certify that I became familiar with the protocol and all the documents submitted by PRA for performance of the Study. I was acquainted with this Agreement, I will abide the obligations set out to Sub-investigator and will proceed in accordance with the Act No. 378/2007 Coll., On Pharmaceuticals, as amended and with other legal regulations.

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxxTitle/Funkce: Sub-investigator / SpoluzkoušejícíDate/Datum: 10.8.2023**ČETL(A) JSEM A JSEM SROZUMĚN(A)**

Já, xxx, Spolu-zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Protokolem a všemi dokumenty předanými společností PRA k provedení Studie. Byl jsem seznámen s touto Smlouvou, budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Spolu-zkoušejícímu a postupovat v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění a dalšími právními předpisy.

READ AND AKCNOWLEDGED

I, xxx, Sub-investigator of this Study, hereby certify that I became familiar with the protocol and all the documents submitted by PRA for performance of the Study. I was acquainted with this Agreement, I will abide the obligations set out to Sub-investigator and will proceed in accordance with the Act No. 378/2007 Coll., On Pharmaceuticals, as amended and with other legal regulations.

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxxTitle/Funkce: Sub-investigator / SpoluzkoušejícíDate/Datum: 10.8.2023**ČETL(A) JSEM A JSEM SROZUMĚN(A)**

Já, xxx, Spolu-zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Protokolem a všemi dokumenty předanými společností PRA k provedení Studie. Byl jsem seznámen s touto Smlouvou, budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Spolu-zkoušejícímu a postupovat v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění a dalšími právními předpisy.

READ AND AKCNOWLEDGED**ČETL(A) JSEM A JSEM SROZUMĚN(A)**

I, xxx, Sub-investigator of this Study, hereby certify that I became familiar with the protocol and all the documents submitted by PRA for performance of the Study. I was acquainted with this Agreement, I will abide the obligations set out to Sub-investigator and will proceed in accordance with the Act No. 378/2007 Coll., On Pharmaceuticals, as amended and with other legal regulations.

Já, xxx, Spolu-zkoušející tohoto klinického hodnocení, tímto potvrzuji, že jsem se seznámil s Protokolem a všemi dokumenty předanými společností PRA k provedení Studie. Byl jsem seznámen s touto Smlouvou, budu dodržovat povinnosti v ní stanovené Spolu-zkoušejícímu a postupovat v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění a dalšími právními předpisy.

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: xxx

Title/Funkce: Sub-investigator / Spoluzkoušející

Date/Datum: 10.8.2023

EXHIBIT B / PŘÍLOHA B

xxx