

**DODATEK 1****KE SMLOUVĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO  
HODNOCENÍ****AMENDMENT 1****TO THE AGREEMENT FOR THE  
PERFORMANCE OF A CLINICAL TRIAL**

mezi / Between

**BAYER s.r.o.**

se sídlem / With its registered seat at:

Siemensova 2717/4

Stodůlky, 155 00 Praha 5,

Česká republika / Czech Republic

IČO / ID No.: 00565474

DIČ / VAT No.: CZ00565474

zapsaná v obchodním rejstříku vedeném

Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 391 /

Registered with the Commercial Register kept by  
the Municipal Court in Prague, Section C, Insert 391

zastoupená na základě plné moci /

Represented on the basis of the Power of Attorney by:

(dále jen / hereinafter referred to as "**Bayer**")

a / And

**Nemocnice České Budějovice, a.s.**

se sídlem / With its registered seat at:

B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice,

Česká republika / Czech Republic

IČO / ID No.: 26068877

DIČ / VAT No.: CZ26068877; pro účely DPH / for VAT purposes: CZ699005400

zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Krajským soudem

v Českých Budějovicích, oddíl B, vložka 1349

Registered with the Commercial Register kept by

the Regional Court in České Budějovice, Section B, Insert 1349

zastoupená / Represented by:

[REDACTED], předsedou představenstva / Chairman of the Board,  
a/and

[REDACTED], členem představenstva / Member of the Board

(dále jen „**Centrum**“ / hereinafter referred to as the "**Center**")

a / And

datum narození / Date of birth: [REDACTED]

adresa trvalého bydliště / Permanent address:

[REDACTED],  
Česká republika / Czech Republic(hlavní zkoušející, dále jen „**Zkoušející**“ / principal investigator hereinafter referred to as the "**Investigator**")(Bayer, Centrum a Zkoušející dále společně (Bayer, Center and Investigator collectively  
označování jako „**Smluvní strany**“) hereinafter referred to as the "**Parties**")

uzavřený níže uvedeného dne, měsíce a roku podle ustanovení § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „**Dodatek**“):

entered into on the below stated day, month and year pursuant to § 1746 sect. 2 of the Act No. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended (hereinafter referred to as “**Amendment**”):

## I. Úvodní ustanovení

- 1.1 Dne 08.03.2023 byla mezi Smluvními stranami uzavřena Smlouva o provedení klinického hodnocení (dále jen „**Smlouva**“), jejímž předmětem je provedení studie s názvem *Multicentrické, mezinárodní, randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, paralelně uspořádané a událostmi řízené klinické hodnocení fáze 3 perorálního inhibitoru FXIa asundexianu (BAY 2433334) v prevenci ischemické mozkové příhody u mužů a žen od 18 let a starších po akutní nekardioembolické ischemické cévní mozkové příhodě nebo vysoce rizikové TIA* s číslem protokolu **20604** (dále jen “**Studie**“), a rozdělení povinností souvisejících se Studií mezi společnost Bayer, Centrum a Zkoušejícího.
- 1.2 V souladu s příslušnými ustanoveními nařízení EP a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice č. 2001/20/ES („**Nařízení**“) Bayer podal žádost o povolení Studie, jejíž provádění bylo povoleno za účinnosti směrnice EP a Rady č. 2001/20/ES, aby zajistil, že Studie bude i po uplynutí přechodného období dle Nařízení nadále prováděna v souladu s účinnými právními předpisy, zejména Nařízením. Bayer informoval Zkoušejícího o povolení Studie podle Nařízení bez zbytečného odkladu poté, co mu bylo rozhodnutí příslušné autority doručeno.
- 1.3 Bayer aktualizoval některé své kontaktní údaje pro hlášení vyžadovaná Smlouvou.
- 1.4 Smluvní strany se dohodly na aktualizaci Přílohy 1: Finanční podmínky.

## II. Změna Smlouvy

- 2.1 S ohledem na skutečnosti specifikované v čl. I. výše se Smluvní strany dohodly na těchto změnách Smlouvy:

## I. Introductory Provisions

- 1.1 On 08 March 2023, the Agreement for the Performance of a Clinical Trial was concluded between the Parties (hereinafter referred to as the “**Agreement**“). Subject of the Agreement is the performance of the study entitled “*A multicenter, international, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group and event driven Phase 3 study of the oral FXIa inhibitor asundexian (BAY 2433334) for the secondary prevention of ischemic stroke in male and female participants aged 18 years and older after an acute non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk TIA*” by the protocol number **20604** (hereinafter referred to as the “**Study**“), and allocation of the Study related obligation either to Bayer, Center or Investigator, as the case may be.
- 1.2 In accordance with applicable provisions of the Regulation (EU) of the EP and of the Council no. 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC (“**Regulation**“) Bayer has applied for authorisation of the Study, the conduct of which has been authorised under the Directive of the EP and Council no. 2001/20/EC, to ensure that the Study will continue to be conducted in compliance with effective laws and regulations, particularly the Regulation, even after the transitional period under the Regulation expires. Bayer informed the Investigator about the authorisation of the Study pursuant to the Regulation without undue delay after receipt of the decision of the competent authority.
- 1.3 Bayer has updated some of its contact details for reporting required under the Agreement.
- 1.4 Parties have agreed on updating Appendix 1: Financial Terms.

## II. Amendment to Agreement

- 2.1 Due to the facts specified in Art. I. above the Parties agreed on the following amendments to the Agreement:

- a) Obsah odstavce 2.1 Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se následujícím novým zněním:

*Smluvní partneři se zavazují provést a zdokumentovat Studii v přísném souladu s (a) Protokolem; a (b) podmínkami této Smlouvy; a (c) etickými zásadami Helsinské deklaráce; a (d) Harmonizovaným Třístranným Guideline ICH pro správnou klinickou praxi a obecně přijímanými standardy správné klinické praxe; a (e) písemnými pokyny a instrukcemi společnosti Bayer, jejich Propojených osob nebo třetí strany k tomu pověřené, vyplývajícími a souvisejícími se Studií, a (f) všemi použitelnými právními předpisy, pravidly a etickými kodexy, včetně, avšak nejen nařízení EP a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice č. 2001/20/ES, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 463/2021 Sb. o bližších podmínkách klinického hodnocení humánních léčivých přípravků, zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky; a (g) veškerými příkazy a směrnicemi příslušných regulačních úřadů a etické komise, jsou-li takové. Centrum se zavazuje poskytnout odpovídající zdroje a vybavení k provádění Studie.*

- b) Obsah odstavce 2.12 Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se následujícím novým zněním:

*Pokud v průběhu Studie v Centru dojde k poškození zdraví subjektu hodnocení, Smluvní partneři se zavazují informovat o každém takovém případě společnost Bayer prostřednictvím elektronického hlášení v elektronickém záznamovém listě nebo, podle potřeby, faxem ( [REDACTED], v anglickém jazyce), e-mailem ( [REDACTED], v anglickém jazyce), nebo kurýrem na náklady společnosti Bayer (Oddělení farmakovigilance, BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 150 00 Praha 5) (i) v případě závažného nežádoucího účinku a/nebo závažné nežádoucí příhody a/nebo v případech těhotenství, jsou-li takové, nejpozději do 24 hodin od zjištění a (ii) v případě nežádoucího účinku a/nebo nežádoucí příhody neprodleně v rámci lhůt*

- a) The content of Paragraph 2.1 of the Agreement is deleted in its entirety and replaced by the following new wording:

*Contract Partners shall perform and document the Study in strict accordance with (a) the Protocol; and (b) the terms and conditions of this Agreement; and (c) the ethical principles of the Declaration of Helsinki; and (d) the ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice as well as generally accepted standards of Good Clinical Practice; and (e) any Study-related instructions given in writing by Bayer, a Bayer Affiliate or a third party authorized by them; and (f) all applicable laws, rules, regulations and code(s) of ethics, including without limitation Regulation (EU) of the EP and of the Council no. 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC, as amended, Act No. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, as amended, Decree No. 463/2021 Coll., on more detailed conditions on clinical trials of human medicinal products, the Act No. 372/2011 Coll., on Health Services and Conditions of their Provision, Decree No. 84/2008 Coll., on Good Pharmacy Practice, more detailed conditions for manipulation with medicines in pharmacies, healthcare institutions and at other operators and facilities dispensing medicines; and (g) any and all orders and mandates of the relevant authorities and ethics committee, if any. Center shall provide adequate resources and facilities for the performance of the Study.*

- b) The content of Paragraph 2.12 of the Agreement is deleted in its entirety and replaced by the following new wording:

*If in the course of the Study at the Center a trial subjects' health is injured, Contract Partners shall inform Bayer of any such case via the electronic reporting in the electronic case report form or by fax ( [REDACTED], in English language), email ( [REDACTED], in English language) or courier at Bayer's expense (Oddělení farmakovigilance, BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 150 00 Praha 5) – as appropriate - (i) in case of serious adverse reactions and/or serious adverse events and/or, if applicable, pregnancies, within 24 hours of awareness the latest and (ii) in case of adverse reactions and/or adverse events immediately within the timelines stipulated in the Protocol and other instructions on safety related data reporting provided by Bayer. Such reporting shall be*

stanovených v Protokolu a jiných pokynech daných společností Bayer o hlášení dat týkajících se bezpečnosti. Součástí takového hlášení musí být také posouzení příčinné souvislosti.

- c) Do Smlouvy se vkládá nový odstavec 2.15, který zní:

*Během a po skončení Studie se zavazují Smluvní partneři neprodleně (do 24 hodin od okamžiku, kdy se o tom doví) nahlásit společnosti Bayer každou informaci, která by mohla být posouzena jako závažné porušení podmínek provádění Studie, jak je stanoveno v čl. 52 Nařízení EU č. 536/2014; „závažným porušením“ se rozumí porušení uvedeného nařízení nebo verze Protokolu, která je aktuální v čase tohoto porušení, které by mohlo do značné míry ohrozit bezpečnost a práva subjektu hodnocení nebo spolehlivost a robustnost údajů získaných ve Studii.*

- d) Současné odstavce 2.15 až 2.26 se přečíslojí a nově se označují jako odstavce 2.16 až 2.27.
- e) Obsah odstavce 2.24 (nově 2.25) Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se následujícím novým zněním:

*Smluvní partneři se zavazují přímo a neprodleně informovat Bayer (e-mail: [REDACTED] v anglickém jazyce) v případě, že subjekt hodnocení účastníci se Studie vyjádří názor, že došlo k poškození jeho zdraví v důsledku účasti ve Studii, a že má proto právo na finanční náhradu.*

- f) Obsah odstavce 3.2 Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se následujícím novým zněním:

*Bayer se zavazuje provádět a dokumentovat Studii v přísném souladu s (a) Protokolem; a (b) podmínkami této Smlouvy; a (c) etickými zásadami Helsinské deklarace; a (d) Harmonizovaným Třístranným Guideline ICH pro správnou klinickou praxi včetně jeho následných změn a obecně přijímanými standardy správné klinické praxe; a (e) všemi použitelnými právními předpisy, pravidly a etickými kodexy, včetně, avšak nejen nařízení EP a Rady (EU) č. 536/2014, o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES, ve znění pozdějších předpisů, zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 463/2021 Sb. o bližších podmínkách klinického*

*done together with an assessment of causality.*

- c) The following new paragraph 2.15 is inserted into the Agreement:

*During and after the Study, Contract Partners shall promptly (within 24 hours of awareness) report to Bayer any information that could be considered a serious breach of the rules for the conduct of the Study as defined in Article 52 of Regulation (EU) No. 536/2014; “serious breach” meaning a breach of aforementioned regulation or of the version of the Protocol applicable at the time of the breach which is likely to affect to a significant degree the safety and rights of a trial subject or the reliability and robustness of any data generated in the Study.*

- d) Current paragraphs 2.15 to 2.26 shall be renumbered and newly shall be numbered as paragraphs 2.16 to 2.27.
- e) The content of Paragraph 2.24 (newly 2.25) of the Agreement is deleted in its entirety and replaced by the following new wording:

*Contract Partners shall inform Bayer (email: [REDACTED] in English language) directly and immediately in case a trial subject participating in the Study expresses the opinion that his/her health has been damaged due to his/her participation in the Study and that he/she is therefore entitled to financial compensation.*

- f) The content of Paragraph 3.2 of the Agreement is deleted in its entirety and replaced by the following wording:

*Bayer shall perform and document the Study in strict accordance with (a) the Protocol; and (b) the terms and conditions of this Agreement; and (c) the ethical principles of the Declaration of Helsinki; and (d) the ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice as well as generally accepted standards of Good Clinical Practice; and (e) all applicable laws, rules and regulations, including without limitation Regulation (EU) of the EP and of the Council no. 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC, as amended, Act No. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals, as amended, Decree No. 463/2021 Coll., on more detailed conditions on clinical trials of human medicinal products*

*hodnocení humánních léčivých přípravků; a (f) veškerými příkazy a směrnicemi příslušných regulačních orgánů a etické komise.*

*and (f) any and all orders and mandates of the relevant authorities and ethics committee.*

- g) Stávající Příloha 1: Finanční podmínky Smlouvy se ruší v celém rozsahu a nahrazuje se novou Přílohou 1 – revidovanou Dodatkem 1, která tvoří přílohu tohoto Dodatku.

- g) The current Appendix 1: Financial Terms of the Agreement is deleted in its entirety and replaced with the new Appendix 1 – Revised by Amendment 1 attached to this Amendment.

2.2

2.2

### III. Závěrečná ustanovení

### III. Final Provisions

- 3.1 Ostatní ustanovení Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem nezměněna. Tento Dodatek nabývá platnosti dnem jeho podpisu poslední ze Smluvních stran a účinnosti jeho uveřejněním v registru smluv.

- 3.1 This Amendment is without prejudice to the other provisions of the Agreement. This Amendment shall come into force on the date of its signing by the last Party and shall come into effect upon its publication in the contract registry.

- 3.2 Tento Dodatek se vyhotovuje ve 3 stejnopisech, z nichž každá ze Smluvních stran obdrží po jednom stejnopise.

- 3.2 This Amendment is executed in 3 counterparts, out of which each of the Parties receives one counterpart.

- 3.3 Tento Dodatek je sepsán v českém a anglickém jazyce, přičemž v případě rozporu mezi jazykovými verzemi bude upřednostněna česká verze Dodatku.

- 3.3 This Amendment is written in the Czech and English languages, and in the event of a conflict between the language versions, the Czech version of the Amendment shall prevail.

- 3.4 Smluvní strany prohlašují, že tento Dodatek uzavřely na základě svobodné a vážné vůle, jeho obsah pročetly a porozuměly mu, a na důkaz toho připojují své vlastnoruční podpisy.

- 3.4 The Parties declare that this Amendment was concluded based on their own free and serious will. The Parties read the Amendment and they understood the Amendment, in witness whereof the undersigned have signed this Amendment.

- 3.5 Smluvní strany se dohodly, že uveřejnění Dodatku prostřednictvím registru smluv provede Bayer, přičemž návrh verze Dodatku určené k uveřejnění bude Smluvními stranami vzájemně odsouhlasen prostřednictvím e-mailu nejpozději ke dni podpisu Dodatku.

- 3.5 The Parties agreed that the publication of the Amendment through contract registry shall be performed by, whereas the proposal of version of the Amendment for publication shall be mutually agreed by the Parties via email by the day of signature of the Amendment at the latest .

**BAYER s.r.o.**

Datum / Date: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
[Redacted]  
zmocněnec / Agent

**Nemocnice České Budějovice, a.s.**

Datum / Date: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
[Redacted]  
předseda představenstva / Chairman of the Board

\_\_\_\_\_  
[Redacted]  
člen představenstva / Member of the Board

[Redacted]

Datum / Date: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Zkoušející / Investigator