

AMENDMENT #1 to the Clinical Trial Agreement	DODATEK č. 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení
This Amendment #1 (hereinafter called the "Amendment") to the Clinical Trial Agreement ("Agreement") shall enter into effect on the date of last signature below and becomes effective as of the date of publication into the Register of Contracts in accordance with Law 340/2015 as amended (the "Effective Date").	Tento dodatek č. 1 (dále jen „Dodatek“) ke Smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen „Smlouva“) vstoupí v platnost dnem posledního podpisu níže a v účinnost uveřejnění v Registru smluv v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv v platném znění (dále jen „Datum účinnosti“).
and is made by and between:	Je uzavírán mezi:
IQVIA RDS Czech Republic s.r.o a Czech corporation, with registered offices at Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8, Czech Republic ("CRO")	IQVIA RDS Czech Republic s.r.o, česká společnost se sídlem na adrese Pernerova 691/42, 186 00 Praha 8, Česká republika ("CRO"),
and	a
Janssen Research & Development, LLC 20 Route 202 South Paritan, New Jersey 08869, USA ("Janssen")	Janssen Research & Development, LLC, se sídlem na adrese 920 Route 202 South Paritan, New Jersey 08869, USA ("společnost Janssen")
and	a
Fakultní nemocnice Hradec Králové with registered offices at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic, represented by MUDr. Aleš Herman, Ph.D., Director	Fakultní nemocnice Hradec Králové se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, zastoupena: MUDr. Alešem Hermanem, Ph.D., ředitelem
ID No 00179906	IČ 00179906
Tax ID: CZ00179906	DIČ: CZ00179906
Account Name: Fakultní nemocnice Hradec Králové	Název účtu: Fakultní nemocnice Hradec Králové
Account number: 24639511/0710	Číslo účtu: 24639511/0710
IBAN: CZ23 0710 0000 0000 2463 9511	IBAN: CZ23 0710 0000 0000 2463 9511
Name of the Bank: Česká národní banka	Název banky: Česká národní banka
Address of the Bank: Na Příkopě 28, 115 03 Praha, Czech Republic	Adresa banky: Na Příkopě 28, 115 03 Praha, Česká republika
SWIFT: CNBACZPP	SWIFT: CNBACZPP
Variable symbol: invoice No.	Variabilní symbol: číslo faktury
("Institution")	(„poskytovatel“)

and	a
address of work: I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové	adresa zaměstnání: I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
("Principal Investigator")	(„hlavní zkoušející“)
Each a "Party" and together as the "Parties"	Každá jako „strana“ a společně jako „strany“
<p>Clinical Trial number/ Klinické hodnocení: 70033093ACS3003</p> <p>Study Product/ Hodnocený přípravek: Milvexian</p> <p>Protocol title/ název protokolu: 70033093ACS3003 - "A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event-driven Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor X<sub>II</sub>a Inhibitor, After a Recent Acute Coronary Syndrome" / "Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, příhodami řízené klinické hodnocení fáze 3 k prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku Milvexian, perorálního inhibitoru faktoru X<sub>II</sub>a, po aktuálním prodělání akutního koronárního syndromu"</p> <p>70033093ACS3003</p> <p>EU CT number/ číslo: 2022-501418-69</p>	
Study Site / Pracoviště: : I. Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Czech Republic / Česká republika	
Whereas, the Parties have executed the Agreement on 07 December 2023;	Vzhledem k tomu, že smluvní strany podepsaly smlouvu dne 7. prosince 2023
Whereas, the ICF was amended and approved by the Central Ethics Committee ("CEC") on 30 August 2024 ("Approval Date") causing an increase of the Subjects reimbursement; and	Vzhledem k tomu, že dne 30. srpna 2024 (dále jen „datum schválení“) došlo k doplnění ICF a jeho schválení centrální etickou komisí (dále jen „CEC“), které ovlivňuje proplácení výdajů subjektům; a
Whereas the parties have further expressed their desire to amend certain terms of the Agreement, as hereinafter set forth.	Vzhledem k tomu, že strany dále vyjádřily přání změnit některé podmínky dohody, jak je uvedeno dále.
Now therefore, in consideration of the mutual covenants set forth herein, the parties hereto agree as follows:	Nyní tedy, s ohledem na vzájemné ujednání zde uvedené, se smluvní strany dohodly takto:
1. <u>Definitions</u>	1. <u>Definice</u>

For the purpose of this Amendment all capitalized terms used herein shall have the same meaning as set forth in the Agreement, except as expressly stated otherwise herein.	Pro účely tohoto dodatku budou mít všechny termíny zde použité s velkými písmeny stejný význam, jaký je uveden ve smlouvě, není-li zde výslovně uvedeno jinak.
2. <u>Annex B – Financial Provisions</u>	2. <u>Příloha B – Finanční ustanovení</u>
As of the Approval date - Subjects reimbursement under section 3 (Site Costs) of – ANNEX B – Financial Provisions attached to the Agreement shall be entirely deleted and replaced by:	Od data schválení se příloha B – Finanční ustanovení - sekce 3 (Náklady pracoviště) – podsekce „Úhrada určená na náklady pacientů“ přiložený ke smlouvě tímto ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje následujícím zněním:
Subject Reimbursement:	Úhrada určená na náklady pacientů:
Janssen shall reimburse Institution upon receipt of invoice, with adequate documentation, for the costs associated with a Study subject reimbursement up to a maximum amount of ██████ per subject visit. This allowance per visit is intended to offset the Study subject's costs associated with travel expenses and meals, where appropriate, incurred as a result of Study participation. This reimbursement shall be reflected in the Informed Consent Form as it will be provided to the Study subject. Processing of payment will begin upon receipt of Institution invoice. Institution shall be responsible for keeping records of stipend payments made to Study subjects. Records of stipend payments shall be provided to Janssen for review upon request.	Společnost Janssen poskytovatel po obdržení faktury s odpovídající dokumentací uhradí výdaje související s úhradou určenou na náklady studijních subjektů, a to maximálně ve ██████ za pacientovu návštěvu. Tato odměna za návštěvu je určena k úhradě případných nákladů studijního subjektu na cestu a stravování vzniklých v důsledku jeho účasti ve studii. Tato úhrada bude odpovídajícím způsobem uvedena ve formuláři informovaného souhlasu, který bude poskytnut studijnímu subjektu. Zpracování platby bude zahájeno po obdržení faktury poskytovatele. Poskytovatel ponese odpovědnost za vedení záznamů o platbách odměn uhrazených studijním subjektům. Záznamy o platbách odměn budou na vyžádání poskytnuty společností Janssen ke kontrole.
3. As of the Approval date - Screen Failure Payments under section 3 (Site Costs) of – ANNEX B – Financial Provisions attached to the Agreement shall be entirely deleted and replaced by:	3. Od data schválení se příloha B – Finanční ustanovení - sekce 3 (Náklady pracoviště) – podsekce „Platby za neúspěšný screening“ přiložený ke smlouvě tímto ruší v celém svém rozsahu a nahrazuje následujícím zněním:
Screen Failure Payments: Janssen shall reimburse Institution for screen failures at a rate listed for Screening Visit in the milestone table in Section 2 above per screen failure with a cap of 10 screen failure payments, regardless of enrollment, in the order the subjects are screened. After the initial cap of 10 Screen failures has been achieved, additional screen failure payments will require written approval by the Janssen or CRO. Processing of payment shall begin upon	Platby za neúspěšný screening: Společnost Janssen uhradí poskytovateli neúspěchy ve screeningu ve výši uvedené u screeningové návštěvy v tabulce plateb s milníky pro jejich úhradu v části 2 výše, přičemž uvedená částka je za jeden neúspěch ve screeningu a nejvýše lze uhradit deset plateb za neúspěchy ve screeningu, a to bez ohledu na počet zařazených pacientů a v pořadí, v němž proběhl screening pacientů. Po dosažení prvotního limitu deseti neúspěchů ve screeningu budou další platby za neúspěch ve screeningu podmíněny písemným

<p>completed screening CRF pages submitted to CRO along with any additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the subject screening procedures and in accordance with Section 5 below and upon approval by the CRO.</p>	<p>souhlasem společnosti Janssen nebo CRO. Zpracování platby bude zahájeno po vyplnění screeningových stránek CRF předložených CRO spolu s jakýmkoli dalšími informacemi, které může CRO požadovat za účelem řádného zdokumentování screeningových postupů u pacienta a v souladu s oddílem 5 níže a po schválení ze strany CRO.</p>
<p>For screen failures beyond the defined maximum number, which are not reimbursable to Institution, a subject stipend for the Study subjects in the amount of [REDACTED] will be paid to offset the Study subject's costs associated with travel expenses and meals, where appropriate, incurred as a result of Study participation, and shall be reflected in the Informed Consent Form, as it will be provided to the Study subject. Processing of payment shall begin upon receipt of invoice detailing subject number and date of screen failure and in accordance with Section 5 below and upon approval by the CRO.</p>	<p>V případě neúspěchů ve screeningu nad definovaný maximální počet, které nelze instituci proplatit, bude studijním subjektům vyplacena odměna ve výši [REDACTED] jako kompenzace případných nákladů na cestu a stravování vzniklých v důsledku jejich účasti ve studii a tato odměna bude odpovídajícím způsobem uvedena ve formuláři informovaného souhlasu, který bude poskytnut studijnímu subjektu. Zpracování platby bude zahájeno po obdržení faktury obsahující číslo pacienta a datum neúspěchu ve screeningu, a to v souladu s částí 5 níže a po schválení ze strany CRO.</p>
<p><b>4. <u>Annex B – Financial Provisions</u></b></p> <p>As of the Effective date - Subjects reimbursement under section 3 (Site Costs) of – ANNEX B – Financial Provisions attached to the Agreement shall be supplemented by the following:</p>	<p><b>3. <u>Příloha B – Finanční ustanovení</u></b></p> <p>Od data účinnosti se příloha B – Finanční ustanovení - sekce 3 (Náklady pracoviště) – podsekce „Úhrada určená na náklady pacientů“ přiložený ke smlouvě tímto doplňuje o následující znění:</p>
<p>The Institution is entitled to request a refundable advance payment to cover the costs of the Study Subjects from the Sponsor in the amount [REDACTED]. The advance payment shall be made by Sponsor on the basis of invoice sent. In the event that three quarters of the advance payment shall be used up for the expenses of the Study Subject, the Institution is entitled to issue another invoice to for the same above-mentioned amount and the Sponsor undertakes to pay the invoice within 30 days of the date of issuance. The Institution also undertakes to provide the Sponsor with a break-down of all paid reimbursements immediately after the last Study Subject has terminated its participation in the Study. Any unspent part of the advance will be returned to the Sponsor's account by the Institution.</p>	<p>Poskytovatel je oprávněn požadovat po zadavateli finanční rezervu na úhradu nákladů subjektů hodnocení, a to max. ve výši [REDACTED]. Finanční rezerva bude zadavatelem uhrazena na základě zaslané faktury. V případě, že dojde k vyčerpání tří čtvrtin finanční rezervy na úhradu nákladů subjektu hodnocení, je poskytovatel oprávněn vystavit další fakturu ve výše uvedené výši a zadavatel se zavazuje fakturu do 30 dnů od vystavení uhradit. Poskytovatel se dále zavazuje vyúčtovat zadavateli vyplacené náklady subjektu hodnocení bezprostředně poté, co poslední subjekt hodnocení v místě hodnocení ukončí účast v klinickém hodnocení. Případná nevyčerpaná část finanční rezervy bude poskytovatelem bez zbytečných odkladů vrácena na účet zadavatele.</p>

<p>All above stated provisions shall be effective as from the Effective Date. Except as specifically provided herein, all other terms and conditions in the Agreement shall remain unchanged and in full force and effect and this Amendment shall not be construed to amend or waive any provisions of the Agreement except as specifically set forth above.</p>	<p>Všechna výše uvedená ustanovení nabývají účinnosti dnem účinnosti. Není-li zde výslovně uvedeno jinak, všechny ostatní podmínky ve smlouvě zůstávají nezměněny a v plné platnosti a účinnosti a tento dodatek nelze vykládat tak, že mění nebo ruší jakákoli ustanovení smlouvy, s výjimkou případů výslovně uvedených výše.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this this Amendment to be executed in four original copies by their duly authorized representatives as of the Effective Date, each party acknowledging receipt of one original copy.</p>	<p>NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany zajistily, aby byl tento Dodatek ke Dni účinnosti vyhotoven ve čtyřech originálech jejich řádně zmocněnými zástupci, přičemž každá strana potvrzuje obdržení jednoho originálu.</p>
<p>Signature/ Podpis _____  IQVIA RDS Czech Republic s.r.o On behalf of Janssen Research &amp; Development, LLC  Represented by: Ing. Eva Falbrová</p>	<p>Date/ Datum 6. 2. 2025</p>
<p>Signature/ Podpis _____  IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.  Represented by: Ing. Eva Falbrová</p>	<p>Date/ Datum 6. 2. 2025</p>
<p>Signature/ Podpis _____  Fakultní nemocnice Hradec Králové  Represented by MUDr. Aleš Herman, Ph.D., Director/ Ředitel</p>	<p>Date/ Datum 14. 2. 2025</p>
<p>Signature/ Podpis _____  Principal Investigator  Represented by: _____</p>	<p>Date/ Datum 13. 2. 2025</p>