

CONTRACT AMENDMENT # 5

THIS CONTRACT AMENDMENT # 5 (“**Contract Amendment # 5**”) to Clinical Trial Agreement dated 23 July 2021, as amended by Amendment No.1 dated 31 January 2022, Amendment No.2 dated 25 November 2022, Amendment No.3 dated 09 March 2023 and Amendment to Clinical Trial Agreement No. 4 dated 16 October 2024 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, with the Parties wishing to be bound by it as of 10 October 2025 when the Protocol Amendment was approved by the relevant state authorities (the “**Effective Date**”), by and between

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, authorized by the executive on power of attorney dated June 07, 2019, Director (the “**Institution**”), and

ICON Clinical Research Czech Republic, s.r.o., located at V parku 2335/20, Chodov, Prague 4, PSČ (Post Code): 148 00, 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 (“**ICON**”),

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**”) and

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, an employee of the Institution, acting within the

DODATEK č. 5 KE SMLOUVĚ

TENTO DODATEK č. 5 KE SMLOUVĚ o provedení klinického hodnocení ze dne 23.července 2021, ve znění dodatku č.1 ze dne 31.ledna 2022, Dodatku č.2 ze dne 25.listopadu 2022, Dodatku č.3 ze dne 09.března 2023 a Dodatku ke Smlouvě o klinickém hodnocení č.4 ze dne 16.října 2024 (dále jen „**dodatek č. 5 ke smlouvě**“) nabývá platnosti ke dni podpisu poslední stranou a stává se účinným dnem uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv s tím, že smluvní strany si přejí být jím vázány od 10.října 2025, kdy došlo ke schválení dodatku protokolu příslušnými státními úřady (dále jen „**datum účinnosti**“), mezi

Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze se sídlem na adrese U Nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08, Česká republika, IČ: 00064165, DIČ: CZ00064165, zastoupenou XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, na základě plné moci ze dne 7.6.2019 (dále jen „**Zdravotnické zařízení**“), a

společností **ICON Clinical Research Czech Republic, s.r.o.**, se sídlem V parku 2335/20, Chodov, Praha 4, PSČ 148 00, Česká republika, IČO: 27636852, společností s ručením omezeným řádně zapsanou v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574, zastoupenou XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, ředitelem (dále jen „**ICON**“),

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**“) a

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, zaměstnancem Zdravotnického zařízení,

scope of his employment ("Investigator"), each of which are also referred to herein individually as a "Party," and collectively as the "Parties".

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

WITNESSETH:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Trial Agreement, dated 23 July 2021, and as amended (the "Agreement"), between and among the parties, ICON Clinical Research Czech Republic, s.r.o. retained the Institution and Investigator to perform the research study entitled "*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") sponsored by IONIS PHARMACEUTICALS, INC located at 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA (the "Sponsor"), as more particularly described in the Agreement; and

WHEREAS, the parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 5;

NOW, THEREFORE, in consideration of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

- 1. Budget /Payment Schedule.** To account for changes to the services and costs in accordance with Protocol Amendment 9 dated 22 April 2025 [for EU] (the "Protocol Amendment") the parties agree that the Budget attached to the Agreement as Exhibit B is changed as follows:

a) The option to invoice for EoT

ÚVODNÍ USTANOVENÍ:

VZHLEDEM K TOMU, ŽE podle podmínek určité smlouvy o klinickém hodnocení ze dne 23.července 2021, v platném znění, (dále jen „smlouva“) mezi smluvními stranami si společnost ICON Clinical Research Czech Republic, s.r.o. najala zdravotnické zařízení a zkoušejícího pro provedení výzkumné 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“) zadané společností IONIS PHARMACEUTICALS, INC, se sídlem na adrese 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA (dále jen „zadavatel“), jak je ve smlouvě podrobněji popsáno; a

VZHLEDEM K TOMU, ŽE smluvní strany tohoto dodatku uzavřely určité další dohody týkající se úpravy smlouvy, které chtějí zaznamenat v tomto dodatku č. 5 ke smlouvě;

SE PROTO NYNÍ s ohledem na následující vzájemné přísliby, ujednání a podmínky smluvní strany tohoto dodatku dohodly na níže uvedeném.

- 1. Rozpočet / harmonogram plateb.** S ohledem na změny služeb a nákladů v souladu s dodatkem č. 9 k protokolu ze dne 22. dubna 2025 [pro EU] (dále jen „dodatek k protokolu“) smluvní strany souhlasí s tím, že rozpočet přiložený ke smlouvě jako příloha B je změněn následovně:

a) tímto se ruší možnost

(End of Treatment) related assessments outside of the Study visit week 140 is hereby stricken.

fakturovat za hodnocení související s EoT (ukončení léčby) mimo návštěvu ve 140. týdnu studie.

- b) Study visit week 140 (W140), post treatment Study visit week 160 (W160) shall allow for invoicing the amount of XXXCZK to reimburse the assessment of the Vital Status (inc. Phone Call to Patient as needed). The vital status assessment for W160 may be performed at the time of regulatory and IEC approval of this Protocol Amendment if the approval is granted after the W160 time point.

- b) návštěva ve 140. týdnu studie (T140), návštěva ve 160. týdnu studie po léčbě (T160) umožní fakturaci částky XXXCZK na úhradu posouzení vitálního stavu (vč. telefonátu pacientovi, bude-li to potřebné). Posouzení vitálního stavu pro T160 může být provedeno v době schválení tohoto dodatku k protokolu regulačními orgány a NEK, pokud bude schválení uděleno po časovém bodě T160.

- c) 12 weeks prior to the date of the last patient's last visit of the Treatment Period ("Study Primary Completion Date") another Vital status collection may be initiated in the amount of XXXCZK

- c) 12 týdnů před datem poslední návštěvy posledního pacienta v období léčby (dále jen „datum primárního dokončení studie“) může být zahájeno další shromažďování údajů o vitálním stavu, a to ve výši XXXKč.

2. Ratification of Balance of Agreement. In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.

2. Potvrzení zbývajících ustanovení smlouvy. Ve všech ostatních ohledech smluvní strany tohoto dodatku tímto potvrzují a stvrzují podmínky smlouvy.

3. Headings. The headings in this Contract Amendment # 5 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.

3. Nadpisy. Nadpisy jsou v tomto dodatku č. 5 ke smlouvě uvedeny pouze pro usnadnění odkazů a neovlivní interpretaci tohoto dodatku.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment # 5 as of the date first written above.

NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany tohoto dodatku podepsaly prostřednictvím svých řádně pověřených zástupců tento dodatek č. 5 ke smlouvě k výše uvedenému datu.

**ICON Clinical Research Czech Republic,
s.r.o.**

**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE
V PRAZE**

By / Podpis: _____
Authorized Signature / Podpis pověřeného
zástupce

By / Podpis: _____
Authorized Signature / Podpis pověřeného
zástupce

Name / Jméno: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

Date / Datum: _____

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By / Podpis: _____

Name / Jméno: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

Date / Datum: _____

APPENDIX A / PŘÍLOHA A

Revised exhibit B – Budget / Revidovaná příloha B – Rozpočet

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

