

AMENDMENT No. 1 to the Clinical Study Agreement

This Amendment No. 1 (the “**Amendment**”) to the Clinical Study Agreement dated 20th March 2018 (the “**Agreement**”) for the clinical study conducted in accordance with the Protocol AC-055G202 titled: “**A multi-center, double-blind, placebo-controlled Phase 2b study to evaluate the efficacy and safety of macitentan in subjects with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease**” and any amendments thereto (the “**Study**”), has been concluded by and between:

Actelion Pharmaceuticals Ltd, having as a place of business Gewerbestrasse 16, CH – 4123 Allschwil, Switzerland (“**Actelion**”)

and

Institut klinické a experimentální medicíny, located at Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Czech Republic, CRN: 00023001, VAT: CZ00023001, represented by [REDACTED] Director, (the “**Institution**”)

and

XXXXX (the “**Investigator**”).

Actelion, Institution and Investigator referred to individually herein as a “**Party**” or collectively as the “**Parties**”.

The Parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

1. Exhibit A of the Agreement, Payment Schedule and Budget, has been revised and replaced in its entirety, as attached hereto as Exhibit A. This change has been made to fully align the study budget with Version 4 of the Protocol.

DODATEK Č. 1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení

Tento dodatek č. 1 (dále jen “**Dodatek**”) ke Smlouvě o klinickém hodnocení uzavřené ke dni 20. března 2018 (dále jen „**Smlouva**“) ke klinickému hodnocení prováděnému v souladu s Protokolem č. AC-055G202, nazvanému: „**Multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze IIb k posouzení účinnosti a bezpečnosti macitentanu u pacientů se srdečním a zachovanou ejekční frakcí a onemocněním plicních cév**“, a v souladu s jakýmkoli jeho **dodatky** (dále označované jen jako „**Klinické hodnocení**“) byl uzavřen mezi těmito smluvními stranami:

Actelion Pharmaceuticals Ltd, s místem podnikání na adrese Gewerbestrasse 16, CH – 4123 Allschwil, Švýcarsko (dále označovaná jen jako „**Actelion**“)

a

Institut klinické a experimentální medicíny, se sídlem Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, IČO: 00023001, DIČ: CZ00023001, zastoupený [REDACTED] ředitelem, (dále označovaný jen jako „**Zdravotnické zařízení**“)

a

XXXXX (dále označovaný jen jako „**Zkoušející**“).

Společnost Actelion, Zdravotnické zařízení a Zkoušející jsou dále samostatně označováni jako „**Smluvní strana**“ nebo společně jako „**Smluvní strany**“.

Smluvní strany se tímto dohodly na úpravě Smlouvy takto:

1. Příloha A Smlouvy, Harmonogram plateb a rozpočet, je revidována a plně nahrazena v celém svém znění jako Harmonogram plateb a rozpočet přiložený k tomuto Dodatku jako Příloha A. K této změně rozpočtu dochází z důvodu uvedení do souladu s revizí Protokolu Klinického hodnocení, verze 4.

2. Section 8.4 of the Agreement shall be amended to read as follows:

8.4 Anti-Bribery and Anti-Corruption

Institution and/or Investigator represent and warrant that neither the Institution, nor Investigator, nor any of their affiliates, nor any of their respective directors, officers, employees or agents (all of the foregoing, including affiliates collectively, "Representatives") has taken any action that would result in a violation by such persons of local or international anti-bribery laws, rules or regulations applicable to either party or all parties (collectively the "Anti-Corruption Laws").

Institution and/or Investigator shall not, directly or indirectly, make any payment, or offer or transfer anything of value, or agree or promise to make any payment or offer or transfer anything of value, to a government official or government employee, to any political party or any candidate for political office or to any other third party with the purpose of influencing decisions related to Actelion and/or its business in a manner that would violate Anti-Corruption Laws.

Institution and/or Investigator and/or their Representatives have conducted and will conduct their businesses in compliance with the Anti-Corruption Laws.

Institution and/or Investigator shall maintain effective internal accounting control and shall make sure all aspects of this study are recorded in their books and records in an accurate, complete and truthful way and that the documents on which such books and records are based are in all major aspects accurate, complete and true.

Notwithstanding section 13 Term and Termination and 9 Indemnification, if Institution and/or Investigator fails to comply with any of the provisions of this clause, such failure shall be deemed to be a material breach of the Agreement and, upon any such failure, Actelion shall have the right to terminate the Agreement with immediate effect upon written notice to Institution and Investigator without Actelion having any financial liability or other liability of any nature whatsoever resulting from any such termination.

2. Článek 8.4 se mění a nadále zní následovně:

8.4 Protiúplatkářská a protikorupční opatření

„Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející prohlašuje a zaručuje, že Zdravotnické zařízení ani Zkoušející ani žádná z jeho spřízněných osob ani žádný z jeho příslušných členů představenstva, funkcionářů, zaměstnanců nebo zástupců (všichni výše uvedení budou dále souhrnně – včetně spřízněných osob – označováni jen jako „Zástupci Zdravotnického zařízení/Zkoušejícího“) neučinili žádný úkon, který by představoval porušení místních nebo mezinárodních zákonů nebo předpisů proti úplatkářství vztahujících se na Zdravotnické zařízení, Zkoušejícího a/nebo společnost Actelion (dále souhrnně označované jen jako „**Protikorupční zákony**“) ze strany takových osob.

Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející přímo ani nepřímo neprovede žádnou platbu ani nenabídne nebo nepřevede nic hodnotného, neodsouhlasí ani nepřislíbí převod jakékoli platby či nabídku nebo převod čehokoli hodnotného ve prospěch státního úředníka nebo státního zaměstnance, jakékoli politické strany nebo jakéhokoli kandidáta na politický úřad nebo jakékoli jiné třetí osoby za účelem ovlivnění rozhodnutí týkajících se společnosti Actelion a/nebo jejího podnikání způsobem, který by představoval porušení Protikorupčních zákonů.

Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející a/nebo jejich Zástupci realizují a budou realizovat své podnikání v souladu s Protikorupčními zákony.

Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející udržuje účinnou interní účetní kontrolu a zajistí, aby všechny aspekty tohoto klinického hodnocení byly přesně, úplně a pravdivě zaznamenány v jeho účetních knihách a záznamech a aby dokumenty, z nichž takové účetní knihy a záznamy vycházejí, byly ve všech podstatných ohledech přesné, úplné a pravdivé.

Bez ohledu na ustanovení článku 13 Doba trvání a ukončení platnosti smlouvy a 9 Náhrada škody platí, že pokud Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející

nedodrží jakékoli ustanovení tohoto článku, považuje se takové nedodržení za podstatné porušení této Smlouvy. V takovém případě má společnost Actelion právo tuto Smlouvu s okamžitou účinností písemně vůči Zdravotnickému zařízení a Zkoušejícímu vypovědět s tím, že jí nevzniká žádný finanční ani jiný závazek jakéhokoli charakteru vyplývající z takové výpovědi."

3. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.

3. Tento Dodatek bude součástí Smlouvy a bude k ní připojen. S výjimkou ustanovení v tomto Dodatku zůstávají v platnosti všechny ostatní podmínky Smlouvy.

4. This Amendment becomes effective as of the date of publication of the Amendment in the Czech Republic contract register.

4. Tento Dodatek nabývá účinnosti v den zveřejnění Dodatku v registru smluv České republiky.

5. This Amendment is done in three (3) originals, each party having received one original copy.

5. Tento Dodatek je vyhotoven ve třech (3) originálech, z nichž každá ze Smluvních stran obdrží jeden.

In witness whereof, the Parties have entered into this Agreement under seal by their duly authorized representatives.

Na důkaz čehož Smluvní strany uzavřely tento Dodatek ve formě veřejné listiny skrze své rádně zmocněné zástupce.

ACTELION

INSTITUTION / ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

By/Podpis: _____

By/Podpis: _____

Name/Jméno: _____

Name/Jméno: [REDACTED]

Title/Funkce: _____

Title/Funkce: Director/ředitel

Date/Datum: _____

Date/Datum: _____

ACTELION

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By/Podpis: _____

By/Podpis: _____

Name/Jméno: _____

Name/Jméno: XXXXX

Title/Funkce: _____

Title/Funkce: Principal Investigator/hlavní zkoušející

Date/Datum: _____

Date/Datum: _____

EXHIBIT A PAYMENT SCHEDULE	PŘÍLOHA A HARMONOGRAM PLATEB
---------------------------------------	---

XXXXX

XXXXX