

**Amendment No. 3 to the
Institution/Investigator
Agreement dated 03 June 2010
for the Ponesimod study /AC-
058B202**

between

ACTELION Pharmaceuticals Ltd
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil
Switzerland
(hereinafter "**ACTELION**")

and

Fakultní nemocnice Olomouc
Czech Republic
with seat I.P.Pavlova 185/6, 779 00
Olomouc
Identification No: 00098892
Tax Identification No: CZ00098892
Account number: 2934392/0800
Variable symbol: 1781
represented by
Prof. Roman Havlík, M.D., Ph.D.
(hereinafter "**INSTITUTION**")

and

xxxxx
Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P.Pavlova 185/ 6
779 00 Olomouc
Czech Republic
(hereinafter referred to as the
"**INVESTIGATOR**")

(jointly referred as to the "Parties")

**Dodatek č. 3 ke Smlouvě se
Zdravotnickým zařízením /
Zkoušejícím ze dne 03. června
2010 ohledně klinického
hodnocení ponesimodemu /AC-
058B202**

uzavřený mezi těmito smluvními
stranami

ACTELION Pharmaceuticals Ltd
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil
Švýcarsko
(dále jen „**ACTELION**“)

a

Fakultní nemocnicí Olomouc
Česká republika
se sídlem I.P.Pavlova 185/6, 779 00
Olomouc
IČ: 00098892
DIČ: CZ00098892
č. účtu: 2934392/0800
v.s. 1781
jednající ředitelem
Prof..MUDr. Roman Havlík, Ph.D.
(dále jen „**ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ**“)

a

xxxxx
Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P.Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
Česká republika (dále jen
„**ZKOUŠEJÍCÍ**“)

(dále společně jen „Smluvní strany“)

This Amendment 3 (the “**Amendment**”) to the Agreement on Conducting a Clinical Study] dated 03 June 2010 (the “**Agreement**”) for the clinical study conducted in accordance with the Protocol AC-058B202 titled: “ Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to AC-058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20 and 40mg/day ACT-128800, an oral S1P₁ receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.” and following amendments: Amendment No. 1. entered on 13 August 2012 and Amendment No. 2. Entered on 25 March 2015 thereto (the “**Study**”), has been concluded by and between:

Tento Dodatek 3 (dále jen „**Dodatek**“) ke ke Smlouvě o provedení klinické studie uzavřená ke dni 03. června 2010 (dále jen „**Smlouva**“) o klinickém hodnocení prováděném v souladu s Protokolem č. AC-058B202 nazvaným: „Multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené rozšíření klinického hodnocení AC-058B201 probíhající v paralelních skupinách k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti denních dávek 10, 20 a 40mg přípravku ACT-128800, agonisty přípravku S1P₁ podávaného perorálně u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou.“ včetně následujících dodatků: Dodatek č. 1 uzavřen 13. srpna 2012 a Dodatek č. 2. uzavřen 25. března 2015 k ní (dále jen „**Klinické hodnocení**“), byla uzavřena mezi těmito smluvními stranami:

ACTELION Pharmaceuticals Ltd
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil
Switzerland
(“ACTELION”)

Společností ACTELION
Pharmaceuticals Ltd
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil
Switzerland
(dále jen „ACTELION“)

and

a

**Fakultní nemocnice Olomouc
Czech Republic
with seat I.P.Pavlova 185/6, 779 00
Olomouc**

(“INSTITUTION”)

and

**Fakultní nemocnicí Olomouc
Česká republika
se sídlem I.P.Pavlova 185/6, 779 00
Olomouc**

**(dále jen „ZDRAVOTNICKÉ
ZAŘÍZENÍ“)**

a

XXXXX
**Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P.Pavlova 6
775 20 Olomouc
Czech Republic**

(the “INVESTIGATOR”)

XXXXX
**Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P.Pavlova 6
775 20 Olomouc
Česká republika**

(dále jen „ZKOUŠEJÍCÍ“)

(Each a **“Party”** and collectively the **“Parties”**)

(Každý z nich dále jen **„Smluvní strana“** a společně jen **„Smluvní strany“**)

The Parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

Smluvní strany se tímto dohodly na úpravě Smlouvy takto:

1. Addition of section “Debarment”: “Debarment” shall have the meaning given to it under the Applicable Law. Institution and Investigator hereby represent, warrant and covenant to Actelion that:

1. Změny článku „Vyloučení z činnosti“: „Vyloučení z činnosti“ má význam mu přiřazený v Příslušných právních předpisech. Zdravotnické zařízení a Zkoušející tímto prohlašují, zaručují a zavazují se vůči společnosti Actelion takto:

- Investigator has not been Debarred.
- Institution and Investigator shall not, in the course of performing the Study, use in any capacity any person or entity who has been Debarred.
- Institution and Investigator shall i)

- Zkoušející nebyl Vyloučen z činnosti.
- Zdravotnické zařízení a Zkoušející v průběhu provádění Klinického hodnocení nevyužije v žádné pozici žádnou osobu ani subjekt, který/á byl/a Vyloučen/a z činnosti.

promptly notify Actelion in writing upon becoming aware of any Debarment as outlined in this Section if or proceedings have been initiated with respect to Debarment whether each Debarment or initiation of proceedings occurs during or after the performance of the Study and ii) certify in writing that Institution, Investigator and any persons or entities involved in the Study have not been Debarred, if requested by Actelion in connection with any certification Actelion may make to a Regulatory Authority."

- Zdravotnické zařízení a Zkoušející i) urychleně písemně uvědomí společnost Actelion, jakmile se dozví o jakémkoli Vyloučení z činnosti, jak je tento výraz definován v tomto článku, jestliže bylo zahájeno řízení související s Vyloučením z činnosti, ať již Vyloučení z činnosti nebo zahájení řízení nastane v průběhu provádění Klinického hodnocení nebo po něm, a ii) písemně potvrdí, že Zdravotnické zařízení, Zkoušející ani žádné osoby nebo subjekty zapojené do Klinického hodnocení nebyly Vyloučeny z činnosti, jestliže si společnost Actelion vyžádá toto potvrzení v souvislosti s jakoukoli certifikací společnosti Actelion směrem k Regulačnímu orgánu."

2. Addition of "Equipment" clause:

"Actelion or a third party vendor, as the case may be, owns and shall retain all right, title and interest in and to any equipment, materials, or devices supplied to or purchased by Actelion or the third party vendor for Institution and/or Investigator to use in the conduct of the Study (the "Equipment"). Institution and Investigator shall not use the Equipment for any purposes except for the performance of the Study as set forth in the Protocol, and shall restrict access to and use of the Equipment to those members of the

2. Změny článku „Vybavení“:

„Společnost Actelion, případně její nezávislý dodavatel vlastní a ponechá si veškerá práva, vlastnická práva a podíly na jakémkoli vybavení, materiálu nebo zařízeních, které společnost Actelion nebo nezávislý dodavatel dodal/a nebo zakoupil/a pro Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušejícího pro účely využití v rámci provádění Klinického hodnocení (dále označované jen jako „Vybavení“). Zdravotnické zařízení a Zkoušející nevyužijí Vybavení pro žádný jiný účel, než je provádění Klinického hodnocení, jak je uvedeno v

Study Personnel for whom such access and use is required to conduct the Study. Institution or Investigator shall return the Equipment to Actelion, the third party vendor or their designee, in working order with normal wear and tear expected, within twenty (20) days upon the earlier of the termination of the Agreement or completion of the Study, as Actelion's reasonable expense. Return will occur at the Institution's address. If Institution requests the donation of the Equipment in writing within thirty (30) days after early termination of this Agreement or completion of the Study, Actelion may at its own sole discretion, transfer the ownership of Actelion-owned Equipment to Institution in the condition "as is".

Protokolu, a omezí přístup k tomuto Vybavení a jeho užívání na ty Pracovníky podílející se na klinickém hodnocení, kteří k němu musejí mít pro účely provádění Klinického hodnocení přístup a možnost je užívat. Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející vrátí v sídle zdravotnického zařízení Vybavení společnosti Actelion, nezávislému dodavateli nebo jím jmenovanému zástupci, a to ve funkčním stavu s ohledem na běžné opotřebení, do dvaceti (20) dnů od ukončení platnosti této Smlouvy, případně od dokončení Klinického hodnocení, podle toho, co nastane dříve, přičemž přiměřené náklady na toto vrácení hradí společnost Actelion.. Jestliže si Zdravotnické zařízení písemně vyžádá do třiceti (30) dnů od předčasného ukončení této Smlouvy nebo od dokončení Klinického hodnocení darování Vybavení, může společnost Actelion dle svého vlastního uvážení převést vlastnictví Vybavení společnosti Actelion v aktuálním stavu na Zdravotnické zařízení.

3. Addition of section "Data Privacy":

For the purpose of the Agreement, personal data shall mean any information relating to an identified or identifiable individual that is received or processed by Institution and/or Investigator in connection with the Agreement (the "**Personal Data**").

3. Změny článku „Ochrana osobních údajů“:

Pro účely této Smlouvy znamená výraz osobní údaje jakékoli informace týkající se identifikovaného nebo identifikovatelného jednotlivce, které obdrží Zdravotnické zařízení a/nebo Zkoušející v souvislosti s touto

The Parties shall comply with the applicable data protection principles. In particular, Institution and Investigator shall only process Personal data pursuant to the instructions provided by Actelion and shall adopt the appropriate technical and organizational security measures in order to protect the Personal data against accidental or unlawful destruction or accidental loss, alteration, unauthorized disclosure or access and against all other unlawful forms of processing.

In case the Investigator is approached by a subject with inquiries and/or requests related to his/her Personal data, Investigator shall answer in compliance with applicable data protection laws. In case the Investigator consults Actelion in this regard, the Investigator shall ensure that subject's identity is not disclosed to Actelion.

Smlouvou (dále označované jen jako „Osobní údaje“).

Smluvní strany dodržují příslušné zásady ochrany osobních údajů. Zejména platí, že Zdravotnické zařízení a Zkoušející zpracovávají Osobní údaje pouze v souladu s pokyny poskytnutými společností Actelion a přijímají příslušná technická a organizačně bezpečnostní opatření, která zajistí ochranu Osobních údajů proti náhodnému nebo nezákonnému zničení nebo náhodné ztrátě, pozměnění, neoprávněnému uveřejnění nebo přístupu a proti všem jiným nezákonným formám zpracování.

V případě, že Zkoušejícího osloví některý subjekt s dotazy a/nebo požadavky souvisejícími s jeho Osobními údaji, reaguje Zkoušející v souladu s příslušnými zákony na ochranu osobních údajů. V případě, že se Zkoušející dotáže na danou věc společnosti Actelion, zajistí Zkoušející, aby totožnost Subjektu nebyla společností Actelion odhalena.

4. Addition of section “Anti-Bribery and Anti-Corruption”:

Institution and Investigator hereby represent and warrant that neither themselves nor their representatives, including but not limited to the study personnel, have offered, promised,

4. Změny článku „Protikorupční opatření“:

Zdravotnické zařízení a Zkoušející tímto prohlašují a zaručují, že žádný z nich ani žádný jejich Zástupce, zejména včetně Pracovníků podílejících se na klinickém

given, authorized, solicited or accepted any undue pecuniary or other advantage of any kind (or implied that they will or might do any such thing at any time in the future) in any way connected with this Agreement, and that it has taken reasonable measures to prevent subcontractors, representatives or any other third parties, subject to its control or determining influence, from doing so. Institution and the Investigator shall immediately notify Actelion in case they learn that any activities related to the Study constitute a violation of the applicable anti-bribery and anti-corruption laws.”

hodnocení, nenabídl, nepřislíbil, neposkytl, neschválil, nevyžádal ani nepřijal žádnou nepřislušející peněžní ani jinou odměnu žádného charakteru (ani nenaznačil, že cokoli takového kdykoli v budoucnu učiní nebo by mohl učinit) jakkoli související s touto Smlouvou, a dále že učinil přiměřená opatření k tomu, aby zabránil svým subdodavatelům, Zástupcům nebo jakýmkoli jiným třetím osobám, které jsou pod jeho kontrolou nebo rozhodujícím vlivem, aby tak učinili. Zdravotnické zařízení a Zkoušející okamžitě uvědomí společnost Actelion v případě, že se dozví, že jakékoli činnosti související s Klinickým hodnocením představují porušení příslušných právních předpisů proti úplatkářství a proti korupci.“

5. Replacement: xxxxx Exhibit B of the Agreement shall be amended and fully replaced by the one attached hereby as Annex 1.

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.

Done in 3 originals, each party having received one original copy.

5. Nahrazení: xxxxx se Příloha B Smlouvy mění a plně se nahrazuje přílohou, která se tímto Dodatkem připojuje ke Smlouvě jako Příloha 1.

Tento Dodatek je součástí Smlouvy a je k ní přiložen. Kromě změn uvedených v tomto Dodatku zůstávají veškeré podmínky Smlouvy plně platné a účinné.

Vyhotoveno ve třech originálních vyhotoveních, z nichž každá ze smluvních stran obdrží jeden originál.

ACTELION / Společnost ACTELION

By / Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

**INSTITUTION / ZDRAVOTNICKÉ
ZAŘÍZENÍ**

By / Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

ACTELION / Společnost ACTELION

By / Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

By / Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Date / Datum: _____

<u>Annex 1</u> Exhibit B: Payment Schedule	<u>Příloha 1</u> Příloha B: Harmonogram plateb
--	--

XXXXX

XXXXX