

Amendment No. 3 to the Clinical Trial Agreement dated 03 September 2010 for the Ponesimod study /AC-058B202 between ACTELION Pharmaceuticals Ltd Gewerbestrasse 16 4123 Allschwil Switzerland (hereinafter "ACTELION") and Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně Czech Republic with seat at Pekařská 664/53, 656 91 Brno Identification No: 00159816, Tax Identification No: CZ 00159816, Account number: 71138621/0100 Variable symbol: 5453/0490 represented by MUDr. Martin Pavlík, Ph.D., DESA, EDIC Director (hereinafter "INSTITUTION") and XXX (hereinafter referred to as the "INVESTIGATOR") (jointly referred as to the "Parties")	Dodatek č. 3 ke Smlouvě o provedení klinické studie uzavřené dne 3. září 2010 mezi těmito smluvními stranami ACTELION Pharmaceuticals Ltd Gewerbestrasse 16 4123 Allschwil Švýcarsko (dále jen „ACTELION“) a Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně Česká republika se sídlem Pekařská 664/53, 656 91 Brno IČ: 00159816 DIČ: CZ 00159816 č. účtu: 71138621/0100 v.s. 5453/0490 jednající ředitelem MUDr. Martinem Pavlíkem, Ph.D., DESA, EDIC (dále jen „ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ“) a XXX (dále jen „ZKOUŠEJÍCÍ“) (dále společně jen „Smluvní strany“)
--	---

AMENDMENT 3 TO THE Agreement on Conducting a Clinical Study / DODATEK 3 ke
Smlouvě o provedení klinické studie

This Amendment 3 (the “**Amendment**”) to the Agreement on Conducting a Clinical Study] dated 03 September 2010 as amended with Amendment No. 1 entered on 06 July 2012 and Amendment No. 2 entered on 11 June 2015 (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.” thereto (the “**Study**”),

Smluvní strany se dohodly na tomto Dodatku č. 3 (dále jen „**Dodatek**“) ke Smlouvě o provedení klinické studie uzavřené ke dni 03. Září 2010 ve znění dodatku č. 1 ze dne 06.07.2012 a dodatku č. 2 ze dne 11.6.2015 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.” (dále jen „**Klinické hodnocení**“)

Agreement is amended as follows:

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:

- 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 shall i) promptly notify Actelion in writing upon becoming aware of

kterým se Smlouva mění a upravuje takto:

1. Přidání 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:

- 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.
- Zdravotnické zařízení a Zkoušející i)

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.”

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 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

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. Přidání 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 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 Vybavení společnosti Actelion, nezávislému dodavateli nebo jím jmenovanému zástupci, a to ve funkčním

expense. Institution or Investigator will compensate to Actelion based on replacement value for negligent loss of, or damage to Equipment. 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". Upon transfer of ownership, any liability arising from defects or faults of the Equipment is waived. Actelion shall not be liable for any direct, indirect, or other damage, resulting from the use of the Equipment. No particular support, service or update in connection with the Equipment is implied as part of the donation. In accepting such donation, Institution hereby accepts the donation under the conditions set forth herein." For clarity purposes, no separate donation agreement between the Parties will be signed.

The equipment will be used exclusively for the purposes of the Study conduct by Investigator and Institution. The equipment will be used in accordance with any manuals, instructions for use or instructions for the duration of its possession by Investigator or

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. Zdravotnické zařízení nebo Zkoušející poskytnou společnosti Actelion náhradu za ztrátu z nedbalosti nebo poškození Vybavení, a to v hodnotě jeho nové ceny. 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, tj. bez záruky jakosti, na Zdravotnické zařízení. Po převodu vlastnictví zaniká jakákoli odpovědnost za vady nebo nedostatky Vybavení. Společnost Actelion nenese odpovědnost za žádnou přímou, nepřímou ani jinou škodu, která vznikne v důsledku užívání tohoto Vybavení. Součástí darování není žádná mlčky předpokládaná podpora, servis ani aktualizace Vybavení. Přijetím takového daru tímto Zdravotnické zařízení prohlašuje, že dar přijímá za podmínek stanovených touto Smlouvou., přičemž na poskytnutí daru bude uzavřena samostatná darovací smlouva."

Vybavení bude Hl. zkoušejícím nebo Zdravotnickým zařízením používáno výlučně pro účely Studie. Vybavení bude používáno v souladu s jakýmkoli manuály, návody k použití či pokyny, a to po celou dobu jeho držení Hl. zkoušejícím nebo Zdravotnickým

Institution, according to the Protocol and the Agreement. Actelion will bear all costs associated with the delivery, installation and return of the Equipment. Actelion undertakes to arrange for the take-over or removal of Equipment from the Institution or to ensure its disposal at its expense, as soon as possible and appropriate. All routine repairs and maintenance of the equipment, including any necessary spare parts, will be covered by Actelion. Notwithstanding the above, Institution/Investigator remain liable for any damage and/or loss of the Equipment caused due to Institution's and/or Investigator's negligence, willful misconduct and improper use. When handing over the Equipment to the Institution, an employee of the Department of Instrumentation or the IT Division (depending on the type of Equipment) shall be responsible for the hand over on behalf of the Institution and will receive the receipt documentation and all related documents (eg CE certificate and instruction manual by Actelion).

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"**).

The Parties shall comply with the applicable data protection principles. In particular, Institution and Investigator shall only process

zařízením, dle protokolu a Smlouvy. Actelion ponese veškeré výdaje v souvislosti s dodáním, instalací a vrácením Vybavení. Actelion se zavazuje, že zajistí převzetí či odvoz Vybavení ze Zdravotnického zařízení či zajistí jeho likvidaci na své náklady, a to nejdříve jak to bude možné a vhodné. Veškeré opravy a servis zapůjčeného Vybavení, jeho běžnou údržbu a potřebné náhradní díly, jakož i předepsané kontroly, prohlídky a revize Vybavení bude hradit Actelion. Bez ohledu na výše uvedeno Zkoušející/ Zdravotnické zařízení zůstávají odpovědní za jakékoli poškození anebo ztrátu vybavení způsobené v důsledku nedbalosti, úmyslného poškození a nesprávného používání Zdravotnickým zařízením anebo Zkoušejícím. Při předání přístrojů Zdravotnickému zařízení musí být přítomen pracovník Oddělení přístrojové techniky nebo Úseku informatiky (dle typu přístroje) Zdravotnického zařízení, se kterým bude sepsán předávací protokol a kterému budou ze strany Actelion předány veškeré související dokumenty (např. certifikát CE a návod k obsluze).

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

Smluvní strany dodržují příslušné zásady ochrany osobních údajů. Zejména platí, že Zdravotnické zařízení a Zkoušející

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 inquires 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.

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, 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

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 společnosti Actelion odhalena.

4. Přidání článku „Protiúplatkářská a 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 hodnocení, nenabídl, nepřislíbil, neposkytl, neschválil, nevyžádal ani nepřijal žádnou nepříslušející 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

constitute a violation of the applicable anti-bribery and anti-corruption laws.”

5. Replacement: XXX 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.

This Agreement is done in 3 originals, each party having received one original copy.

The Parties acknowledge that maximal estimated cost for the Study according to this Agreement is 245,285 EUR.

Actelion acknowledges that, with respect to Act No. 340/2015 Coll., On the Register of Contracts, as amended, the Institution is obliged to add this addendum, incl. The Treaties and its addenda to the contract register. Such disclosure shall not be subject to those which constitute the trade secret of any of the Contracting Parties. The Institution is responsible for publishing this agreement. If the Institution does not publish this thereto within the statutory period of thirty (30) days, the addendum may be incl. The Treaties and its addenda published by Actelion.

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. Nahrazení: XXX 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.

Tento dodatek je vypracován ve třech originálních vyhotoveních, z nichž každá ze smluvních stran obdrží jeden originál.

Smluvní strany berou na vědomí, že maximální předpokládaná hodnota plnění dle této smlouvy je 245 285 EUR.

Actelion bere na vědomí, že s ohledem na zákon č. 340/2015 Sb., o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů, je Zdravotnické zařízení povinno tento dodatek, vč. Smlouvy a dodatků k ní zveřejnit v registru smluv. Takovémuto zveřejnění nepodléhají ty údaje, které tvoří obchodní tajemství některé ze smluvních stran. Za zveřejnění této smlouvy odpovídá Zdravotnické zařízení. Pokud Zdravotnické zařízení nezveřejní tento dodatek vč. Smlouvy a dodatků k ní v zákonné lhůtě třiceti (30) dní, může být dodatek vč. Smlouvy a dodatků k ní zveřejněn společností Actelion.

ACTELION / Společnost ACTELION

Date / Datum: _____

By / Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

INSTITUTION / ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

Date / Datum: _____

Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funce: _____

INVESTIGATOR / ZKOUŠEJÍCÍ

Date / Datum: _____

Podpis: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funce: _____

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

XXX

XXX