

Assignment and Amendment to Non-Interventional Study Agreement	Zmeny ustanovení a prenos práv a povinností týkajúce sa zmluvy o neintervenčnej štúdií
---	---

Clinical Study : AC-064A401	Klinická štúdia : AC-064A401
Regulatory Sponsor : Actelion Pharmaceuticals Ltd.	Regulačný zadávateľ : Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Study Product : Upravi® (selexipag)	Skúšaný liek : Upravi® (selexipag)
Protocol : Post-authorisation safety study (PASS): Observational cohort study of PAH patients newly treated with either Upravi® (selexipag) or any other PAH-specific therapy, in clinical practice, "EXPOSURE"	Protokol : Štúdia bezpečnosti po registrácii lieku (PASS): observačná kohortná štúdia pacientov s PAH novo liečených liekom Upravi® (selexipag) alebo inou PAH-špecifickou terapiou v klinickej praxi, „EXPOSURE“
EU PAS register number : EU PASS 19085	Registračné číslo EU PAS : EU PASS 19085
Study Site : Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. , Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovak Republic	Pracovisko štúdie: Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. , Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika

This amendment #1 (hereinafter " Amendment ") entered into by and among Actelion Pharmaceuticals Ltd. , having as a place of business Gewerbstrasse 16, CH - 4123 Allschwil, Switzerland (" Actelion "),	Tento dodatok č. 1 (ďalej len „ dodatok “) sa uzatvára medzi spoločnosťou Actelion Pharmaceuticals Ltd. so sídlom na adrese Gewerbstrasse 16, CH - 4123 Allschwil, Švajčiarsko (ďalej len spoločnosť „ Actelion “),
Syneos Health, LLC , with its principal place of business at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA, and with entity number: 2656930; Syneos Health UK Limited with its registered address at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom, and with Registration no: 04428083; Syneos Health Slovakia s.r.o. , Na Hrebienku 1, 811 02 Bratislava, Slovak Republic, with identification number 46 059 555, registered with the Commercial Register of District Court in Bratislava I, section: Sro, file no.: 71438/B (hereinafter " Syneos " or " CRO "),	Syneos Health, LLC , s hlavným miestom výkonu činnosti na adrese 1030 Sync Street, Morrisville, Severná Karolína 27560 USA a s registračným číslom spoločnosti: 2656930; spoločnosťou Syneos Health UK Limited so sídlom na adrese Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Spojené kráľovstvo, a s registračným číslom: 04428083; spoločnosťou Syneos Health Slovakia s.r.o. , Na Hrebienku 1, 811 02 Bratislava, Slovenská republika, s identifikačným číslom 46 059 555, zapísanou v obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel: Sro, č. spisu: 71438/B (ďalej len spoločnosť „ Syneos " alebo „ CRO “),
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovak Republic for the statutory body: Ing. Mongi Msolly, MBA, Chairman and CEO doc. MUDr. Juraj Maďarič , PhD., MPH, Vice-Chairman of the Board of Directors IČO: 35 971 126	Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika za štatutárny orgán: Ing. Mongi Msolly, MBA , predseda predstavenstva a generálny riaditeľ doc. MUDr. Juraj Maďarič , PhD., MPH, podpredseda predstavenstva

Template EU Assignment and Amendment MMY1001 /

Šablóna pre EÚ, Zmeny ustanovení a prenos práv a povinností, MMY1001

Registration in the Commercial Register: District Court Bratislava I., Section: Sa, Insert č. 3774 / B Investigator: prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC ("Institution")	IČO : 35 971 126 Zápis v Obch.registri: Okresný súd Bratislava I., Oddiel: Sa, vložka č. 3774/B Skúšajúci: prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC („inštitúcia“)
is made and effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter “Effective Date”).	je účinný odo dňa vyhotovenia, ktorý podpíše posledná zmluvná strana nižšie (ďalej len „dátum účinnosti“).
WHEREAS , this Amendment amends the Non-Interventional Study Agreement with an Effective Date of January 23, 2019, by and among Actelion a Institution (the " Agreement ");	VZHLĀDOM NA TO, ŽE tento dodatok mení a dopĺňa zmluvu o neintervenčnej štúdií s účinnosťou od 23. januára 2019 a medzi spoločnosťou Actelion a inštitúciou („zmluva“);
WHEREAS , Actelion has requested Janssen-Cilag International CV, a company organized and existing under the laws of Belgium, with its registered office at Turnhoutseweg 30, 2340, Beerse (“ Janssen ”), an affiliate of the Actelion, to act as its European Union legal representative for the Non-Interventional Study Agreement in accordance with the EU Clinical Trial Directive	VZHLĀDOM NA TO, ŽE spoločnosť Actelion požiadala spoločnosť Janssen-Cilag International CV, spoločnosť organizovanú a existujúcu podľa belgických zákonov, so sídlom na adrese Turnhoutseweg 30, 2340, Beerse („ Janssen “), pridruženú spoločnosť spoločnosti Actelion, aby konala ako právny zástupca Európskej únie pre zmluvu o neintervenčnej štúdií v súlade so smernicou EÚ o klinickom skúšaní
WHEREAS , Actelion has appointed CRO to procure the services under this Agreement and to provide same to Actelion;	VZHLĀDOM NA TO, ŽE spoločnosť Actelion poverila zmluvnú výskumnú organizáciu (CRO), aby obstarávala služby podľa tejto zmluvy a poskytovala ich spoločnosti Actelion;
Whereas , CRO has requested Institution to provide services to CRO by conducting the non-interventional, post-authorization safety study, which is sponsored by Actelion involving the Study Product according to the Protocol (including subsequent Protocol amendments), and Exhibits which form an integral part hereof; and	Vzhľadom na to, že CRO požiadala inštitúciu o poskytovanie služieb pre CRO uskutočňovaním neintervenčnej bezpečnostnej štúdie po registrácii lieku, ktorej zadávateľom je spoločnosť Actelion a týka sa skúšaného lieku na základe protokolu (vrátane následných dodatkov protokolu), a prílohy, ktoré sú jeho neoddeliteľnou súčasťou; a
WHEREAS , Actelion, CRO and Institution find it in their respective interests to amend the Agreement; and	VZHLĀDOM NA TO, ŽE Actelion, CRO a inštitúcia usúdili, že je v ich príslušných záujmoch zmeniť a doplniť zmluvu; a
WHEREAS , Section 15.5 permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto.	VZHLĀDOM NA TO, ŽE oddiel 15.5 umožňuje zmluvným stranám meniť a dopĺňať zmluvu alebo akúkoľvek jej prílohu písomným dokumentom podpísaným všetkými zmluvnými stranami.
WHEREAS , the parties desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment.	VZHLĀDOM NA TO, ŽE zmluvné strany si želajú zmeniť a doplniť zmluvu s účinnosťou od dátumu tohto dodatku.
NOW THEREFORE , for exchange of the mutual promises contained herein and for other good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the parties hereto agree as follows:	PRETO TERAZ za výmenu vzájomných prísľubov obsiahnutých v tomto dokumente a za ďalšie dobré a hodnotné protiplnenie, ktorých prijatie a adekvátnosť sa týmto potvrdzuje, sa zmluvné strany dohodli takto:

1. Section 1 (Purpose of this Agreement) following section will be added	1. Oddiel 1 (Účel tejto zmluvy) - bude pridaná nasledujúca časť
1.5 <u>Delegation by Actelion to CRO.</u> Actelion has contracted with CRO, a clinical research organization, to supervise, monitor and manage the Clinical Study in accordance with applicable laws and with this Agreement. Actelion has authorized CRO to handle Actelion communications with the Institution and Investigator with respect to the Clinical Study and this Agreement. Actelion shall notify Institution and Investigator should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Actelion under this Agreement, Institution acknowledge that CRO is the VAT recipient of services under this Agreement.	1.5 <u>Delegované spoločnosťou Actelion na CRO.</u> Spoločnosť Actelion má uzatvorenú zmluvu so spoločnosťou CRO, organizáciou pre klinický výskum, na dohľad, monitorovanie a správu klinickej štúdie v súlade s platnými zákonmi a s touto zmluvou. Spoločnosť Actelion dala CRO oprávnenie spravovať komunikáciu spoločnosti Actelion s inštitúciou a skúšajúcim v súvislosti s klinickou štúdiou a touto zmluvou. Ak sa táto situácia kedykoľvek zmení, oznámi to spoločnosť Actelion inštitúcii a skúšajúcemu. Bez toho, aby boli dotknuté akékoľvek práva spoločnosti Actelion podľa tejto zmluvy, inštitúcia potvrdzuje, že CRO je príjemcom DPH za služby podľa tejto zmluvy.
2. Actelion has delegated the following tasks to the CRO (this is not an exhaustive list of tasks delegated to the CRO):	2. Spoločnosť Actelion delegovala na CRO tieto úlohy (nejde o vyčerpávajúci zoznam úloh delegovaných na CRO):
<input type="checkbox"/> Section 6. Financial terms	<input type="checkbox"/> Oddiel 6. Finančné podmienky
<input type="checkbox"/> Section 7. Monitoring and Audits by Actelion	<input type="checkbox"/> Oddiel 7. Monitorovanie a audity vykonávané spoločnosťou Actelion
<input type="checkbox"/> Section 15. Miscellaneous	<input type="checkbox"/> Oddiel 15. Rôzne ustanovenia
<input type="checkbox"/> Invoices section of Exhibit A – Payment Schedule	<input type="checkbox"/> Oddiel faktúr Prílohy A - Rozvrh platieb
<input type="checkbox"/> CRO is party of the Agreement and signs the Agreement on the behalf of the Actelion	<input type="checkbox"/> CRO je stranou zmluvy a zmluvu podpisuje v mene spoločnosti Actelion
Any reference to Actelion in relation to these tasks shall be taken to include reference to Actelion and CRO, as applicable.	Akýkoľvek odkaz na spoločnosť Actelion v súvislosti s týmito úlohami sa bude chápať tak, aby zahŕňal odkaz na spoločnosť Actelion a CRO, podľa vhodnosti.
3. Section 7 (Monitoring and Audits by Actelion): The rights of Actelion under this Section shall also extend to the CRO.	3. Oddiel 7 (Monitorovanie a audity vykonávané spoločnosťou Actelion): Práva spoločnosti Actelion podľa tohto oddielu sa vzťahujú aj na CRO.
4. Section 15.1 (Notice): Notices to Actelion under the Agreement shall be deleted and replaced with the following:	4. Oddiel 15.1 (Oznámenie): Oznámenia spoločnosti Actelion podľa zmluvy sa vypúšťajú a nahrádzajú takto:
TO: Syneos Health UK Limited , with principal offices located in the United Kingdom at Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, United Kingdom	ADRESÁT: Syneos Health UK Limited , so sídlom v Spojenom kráľovstve na adrese Farnborough Business Park, 1 Pinehurst Road, Farnborough, Hampshire, GU14 7BF, Spojené kráľovstvo
TO: Actelion Pharmaceuticals Ltd. , having as a place of business Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland	ADRESÁT: Actelion Pharmaceuticals Ltd. , so sídlom na adrese Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, Švajčiarsko

Attention: Fabrice Kiefer, Director, Global Program Leader Medical Affairs Operations EMEA, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 95, CH-4123 Allschwil, Switzerland H95.03.B.06	Adresát: Fabrice Kiefer, Riaditeľ, Global Program Leader Medical Affairs Operations EMEA, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 95, CH-4123 Allschwil, Švajčiarsko H95.03.B.06
5. Exhibit A (Payment Schedule) of the Agreement shall be amended to revise the payee's details for invoices as follows:	5. Príloha A (Rozvrh platieb) zmluvy sa zmení a doplní s cieľom revidovať údaje príjemcu faktúr takto:
<i>Attn. Investigator Payment Department</i>	<i>Adresát: Oddelenie platieb skúšajúcim</i>
<i>Syneos Health UK Limited</i>	<i>Syneos Health UK Limited</i>
<i>Farnborough Business Park</i>	<i>Farnborough Business Park</i>
<i>1 Pinehurst Road</i>	<i>1 Pinehurst Road</i>
<i>Farnborough</i>	<i>Farnborough</i>
<i>Hampshire</i>	<i>Hampshire</i>
<i>GU14 7BF, UK</i>	<i>GU14 7BF, UK</i>
<i>VAT: GB806650142</i>	<i>IČ DPH: GB806650142</i>
<i>Re: Project Code 1008887</i>	<i>Vec: Kód projektu 1008887</i>
<i>E-mail:</i>	<i>E-mail:</i>
<i>All payment related queries may be directed to:</i>	<i>Všetky dotazy týkajúce sa platieb smerujte na:</i>
<i>Syneos Health, LLC</i>	<i>Syneos Health, LLC</i>
<i>1030 Sync Street, Morrisville,</i>	<i>1030 Sync Street, Morrisville,</i>
<i>North Carolina 27560 USA</i>	<i>North Carolina 27560 USA</i>
<i>Re: Project Code 1008887</i>	<i>Vec: Kód projektu 1008887</i>
<i>Attention: Site Contracts Department</i>	<i>Adresát: Oddelenie zmlúv pracoviska</i>
6. The following section shall be added as Section 17 (Anti-Bribery and Anti-Corruption) to the Agreement:	6. Nasledujúca časť sa prikladá ako Oddiel 17 (Protí úplatkárstvu a korupcii) k zmluve:
17. Anti-Bribery and Anti-Corruption	17. Protí úplatkárstvu a korupcii
17.1 INSTITUTION represents and warrants that neither the INSTITUTION, nor any of its affiliates, nor any of their respective directors, officers, employees, agents and the INVESTIGATOR (all of the foregoing, including affiliates collectively, "INSTITUTION Representatives") has taken any action that would result in a violation by such persons of local or international anti-bribery laws, rules or	17.1 INŠTITÚCIA predstavuje a zaručuje, že ani INŠTITÚCIA, ani žiaden z ich pridružených subjektov, ani žiaden z ich príslušných riaditeľov, úradníkov, zamestnancov, agentov a SKÚŠAJÚCICH (všetko uvedené, vrátane všetkých pridružených spoločností, ďalej len „zástupcovia INŠTITÚCIE“) nepodnikli žiadne kroky, ktoré by mohli viesť k porušeniu miestnych alebo medzinárodných zákonov, pravidiel alebo nariadení o úplatkoch, ktoré sa

	regulations applicable to either or both the Institution and Actelion (collectively the “ Anti-Corruption Laws ”).	vzťahujú na jednu alebo obidve inštitúcie, a spoločnosť Actelion (spoločne len „ protikorupčné zákony “) týmito osobami.
17.2	INSTITUTION 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.	17.2 INŠTITÚCIA nebude priamo ani nepriamo uskutočňovať žiadne platby, ponúkať alebo prevádzať čokoľvek hodnotné, ani nebude súhlasiť alebo sľubovať, že uskutoční akúkoľvek platbu, ponúkne alebo prevedie čokoľvek hodnotné, vládnemu úradníkovi alebo zamestnancovi vlády, akejkoľvek politickej strane alebo kandidátovi na politický úrad alebo na inú tretiu stranu s cieľom ovplyvňovať rozhodnutia týkajúce sa spoločnosti ACTELION a/alebo jej podnikania spôsobom, ktorý by porušoval protikorupčné zákony.
17.3	INSTITUTION and INSTITUTION Representatives have conducted and will conduct their businesses in compliance with the Anti-Corruption Laws.	17.3 INŠTITÚCIA a zástupcovia INŠTITÚCIE vykonávajú a budú vykonávať svoje podnikanie v súlade s protikorupčnými zákonmi.
17.4	INSTITUTION shall maintain proper internal accounting control, and shall make sure all aspects of this Clinical Study are recorded in its 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. INSTITUTION shall maintain and provide ACTELION and its auditors and other representatives with access to records (financial and otherwise) and supporting documentation related to the subject matter of the Agreement as may be requested by ACTELION in order to document or verify compliance with the provisions of this section; and notwithstanding section 14 [Term and Termination] and 8 [Liability and Indemnification], if INSTITUTION fails to comply with any of the provisions of this section, 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 without ACTELION having any financial liability or other liability of any nature whatsoever resulting from any such termination.	17.4 INŠTITÚCIA bude udržiavať náležitú internú účtovnú kontrolu a zabezpečí, aby boli všetky aspekty tejto klinickej štúdie zaznamenané v jej knihách a záznamoch presným, úplným a pravdivým spôsobom a aby dokumenty, na ktorých sú tieto knihy a záznamy založené, boli vo všetkých hlavných aspektoch presné, úplné a pravdivé. INŠTITÚCIA udržiava a poskytuje spoločnosti ACTELION a jej audítorm a iným zástupcom prístup k záznamom (finančným aj iným) a podpornej dokumentácii týkajúcej sa predmetu zmluvy, ako to požaduje spoločnosť ACTELION, aby mohla dokumentovať alebo overiť súlad s ustanoveniami tohto nariadenia a bez ohľadu na doložku 14 [Trvanie zmluvy a jej ukončenie] a 8 [Zodpovednosť a odškodnenie], ak INŠTITÚCIA nedodrží ktorékoľvek z ustanovení tohto článku, bude sa toto porušenie považovať za podstatné porušenie zmluvy a pri akomkoľvek takomto porušení bude mať spoločnosť ACTELION právo s okamžitou platnosťou vypovedať dohodu na základe písomného oznámenia inštitúcii bez akejkoľvek finančnej zodpovednosti spoločnosti ACTELION alebo inej zodpovednosti akejkoľvek povahy vyplývajúcej z takéhoto ukončenia.

<p>7. 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>7. Všetky vyššie uvedené ustanovenia sú účinné odo dňa účinnosti. Pokiaľ nie je v tomto dokumente výslovne uvedené inak, všetky ostatné podmienky tejto zmluvy zostanú nezmenené a v plnej platnosti a účinnosti. Tento dodatok sa nebude vykladať tak, aby pozmeňoval alebo sa vzdal akýchkoľvek ustanovení zmluvy, pokiaľ nie je výslovne uvedené vyššie.</p>
<p>8. <u>Counterparts.</u> This Agreement may be executed in counterparts, each of which shall be an original and all such counterparts together shall constitute the entire Agreement. Electronically transmitted and facsimile transmitted signatures shall have the full force and effect of an original signature.</p>	<p>8. <u>Protistrany.</u> Túto zmluvu je možné vyhotoviť v rovnopisoch, z ktorých každý musí byť originál a všetky tieto rovnopisy tvoria celú zmluvu. Elektronicky a faxom prenášané podpisy majú úplnú platnosť a účinnosť originálneho podpisu.</p>
<p>9. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>9. Všetky ostatné podmienky zmluvy zostávajú v plnej platnosti.</p>

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.

NA DŮKAZ TOHO zmluvné strany zvolili, aby bol tento dodatok vykonaný ich riadne splnomocnenými zástupcami k dátumu účinnosti.

Syneos on behalf of ACTELION / Syneos na meno spoločnosti ACTELION

Signature / Podpis: _____

Name / Meno:

Ing. Iva Hlobilová, PhD.

Title / Titul:

Manager, SSU & Regulatorv

Date / Dátum: _____

CRO / CRO

Signature / Podpis: _____

Name / Meno:

Ing. Iva Hlobilová, PhD.

Title / Pozícia:

Manager, SSU & Regulatorv

Date / Dátum: _____

INSTITUTION / INŠTITÚCIA

Signature / Podpis: _____

Name / Meno:

Ing. Mongi Msolly, MBA

Title / Pozícia:

Chairman and CEO / predseda predstavenstva a generálny riaditeľ

Date / Dátum: _____

INSTITUTION / INŠTITÚCIA

Signature / Podpis: _____

Name / Meno:

doc. MUDr. Juraj Maďarič / PhD., MPH

Title / Pozícia:

Vice-Chairman of the Board of Directors / podpredseda predstavenstva

Date / Dátum: _____