

**AMENDMENT #2  
to the Clinical Trial Agreement**

**DODATOK Č. 2  
Zmluvy o klinickom skúšaní**

This Amendment #2 (hereinafter called the "Amendment") to the Clinical Trial Agreement ("Agreement") shall enter into effect on the date of last signature below (the "Effective Date")

Tento Dodatok č. 2 (ďalej „dodatok“) Zmluvy o klinickom skúšaní (ďalej „zmluva“) nadobúda účinnosť dňom posledného podpisu nižšie (ďalej „dátum účinnosti“)

and is made by and between:

a uzatvárajú ho zmluvné strany:

Actelion Pharmaceuticals Ltd., having as a place of business Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland ("Sponsor"); and

Actelion Pharmaceuticals Ltd., so sídlom na adrese Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Švajčiarsko (ďalej „zadávateľ“) a

Narodny ustav srdcovych a cievnych chorob a.s. address: Pod Krasnou horkou 1, Bratislava, Slovak republic

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., so sídlom na adrese: Pod Krásnou hôrkou 1, Bratislava, Slovenská republika

Represented by: Ing. Mongi Msolly, MBA chairman of executive board and director

Zastúpený: Ing. Mongi Msolly, MBA, predseda predstavenstva a generálny riaditeľ

Assoc. Prof. Ivo Gasparovic, MD, MPH vice chairman of the executive board  
Account no:

Doc. Ivo Gasparovič, MD, MPH, podpredseda predstavenstva Číslo účtu:

Organisation number: 35 971 126

Identifikačné číslo organizácie: 35 971 126

Listed in Commercial register District Court Bratislava I, Section: Sa, File no: 3774/B ("Institution") and

Zapísaná v obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel: Sa, vložka č.: 3774/B (ďalej len „zdravotnícke zariadenie“) a

Prof. Iveta Simkova, MD, PhD. ("Principal Investigator"), affiliated with Institution, located at Working place: Klinika kardiologie a angiologie LF SZU a NUSCH, a.s. Pod Krasnou horkou 1, 833 48 Bratislava, Slovak Republic

Prof. MUDr. Iveta Šimková, PhD. (ďalej „zodpovedný skúšajúci“), ktorá je zamestnancom zdravotníckeho zariadenia, so sídlom na adrese Pracovisko: Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NUSCH, a.s. Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika

Clinical Trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, group-sequential, adaptive, Phase 3 study with open-label extension period to

Klinické skúšanie: Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, adaptívne skúšanie 3. fázy v paralelných skupinách so

assess the efficacy and safety of selexipag as an add-on to standard of care therapy in subjects with inoperable or persistent/recurrent after surgical and/or interventional treatment Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

skupinovo sekvenčným usporiadaním a odslepeným predĺženým obdobím, na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti selexipagu ako doplnku k štandardnej liečbe u subjektov s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou, ktorá je neoperovateľná alebo pretrvávajúca/recidivujúca po chirurgickej alebo intervenčnej liečbe.

Study Product: Selexipag	Skúšaný liek Selexipag
Protocol: AC-065B302 EUdraCT number 2018-002823-41	Protokol AC-065B302 Číslo EudraCT 2018-002823-41
Study Site: Klinika kardiologie a angiologie LF SZU a NUSCH, a.s. Pod Krasnou horkou 1, 833 48 Bratislava, Slovak Republic	Pracovisko skúšania: Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s. Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika

**Whereas,** Sponsor, Institution and Principal Investigator have executed the Agreement on the 3rd of July 2019.

Zadávatel', zdravotnícke zariadenie a zodpovedný skúšajúci uzavreli zmluvu dňa 3. júla 2019.

**Whereas,** Sponsor has assigned Janssen Pharmaceutica NV, PO Box 1369, 111 21 Praha 1, Czech Republic, RPR 0403.834.160, VAT Reg Nr: BE0403834160 ("Janssen"), to perform payments to institutions, principal investigator and other investigational staff, as applicable, *on behalf of Sponsor* for this Study.

Zadávatel' poveril spoločnosť Janssen Pharmaceutica NV, PO Box 1369, 111 21 Praha 1, Česká republika, IČO: RPR 0403.834.160 IČ DPH: BE0403834160 (ďalej len „Janssen“), aby v mene *zadávatel'a* vykonával platby zdravotníckym zariadeniam, zodpovednému skúšajúcemu a ostatným výskumným pracovníkom (podľa potreby) pre toto skúšanie.

**Now** therefore, in consideration of the mutual covenants set forth herein, the Parties hereto agree as follows:

Na základe vzájomných záväzkov uvedených v tomto dokumente sa zmluvné strany dohodli takto:

1. Sponsor has assigned to Janssen to perform all payments **on behalf of Sponsor** under this Agreement to Institution and Principal Investigator. Therefore, Parties understand and agree that as of the Effective Date of this Amendment all payments made under the

1. Zadávateľ poveril spoločnosť Janssen, aby v mene **zadávatel'a** vykonávala všetky platby zdravotníckemu zariadeniu a zodpovednému skúšajúcemu podľa tejto zmluvy. Zmluvné strany preto berú na vedomie a súhlasia, že od dátumu účinnosti tohto dodatku

Agreement to Institution and Principal Investigator **will be made by Sponsor through Janssen**. Consequently, Parties agree that as of the Effective Date of this Amendment:

- (i) All invoices will be sent to the following address:

Janssen Pharmaceutica NV  
PO Box 1369  
111 21 Praha 1  
Czech Republic  
RPR 0403.834.160,  
VAT Reg Nr: BE0403834160

2. Section 6.2 shall be amended by deleting it in its entirety and replacing it with the following:

6.2 Healthcare Compliance with Anti-Corruption Laws and Foreign Corrupt Practices Act (“FCPA”)

bude všetky platby, poukazované podľa zmluvy zdravotníckemu zariadeniu and zodpovednému skúšajúcemu, **uhrádzať zadávateľ prostredníctvom spoločnosti Janssen**. Zmluvné strany sa preto dohodli, že od dátumu účinnosti tohto dodatku:

- (i) Všetky faktúry sa budú odosielať na túto adresu:

Janssen Pharmaceutica NV  
PO Box 1369  
111 21 Praha 1  
Česká republika  
IČO: RPR 0403.834.160 IČ DPH:  
BE0403834160

2. Článok 6.2 sa mení jeho vymazaním v celom rozsahu a nahradením nasledujúcim textom:

6.2 Dodržiavanie protikorupčných právnych predpisov a zákona o zahraničných korupčných praktikách (ďalej „FCPA“) pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti

Institution represents and warrants that neither Institution nor any of its affiliates, nor any of their respective directors, officers, employees or agents and Principal 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 regulations applicable to either or both Institution and Janssen (collectively the "Anti-Corruption Laws").

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 Janssen and/or its business in a manner that would violate Anti-Corruption Laws.

Institution and Institution's Representatives have conducted and will conduct their businesses in compliance with the Anti-Corruption Laws, and Institution will have necessary procedures in place to prevent bribery and corrupt conduct by Institution Representatives, which includes anti-corruption training.

Institution shall maintain effective internal accounting control and shall make sure all aspects of this Clinical Trial 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

Zdravotnícke zariadenie vyhlasuje a zaručuje, že samotné zdravotnícke zariadenie ani žiadni z jeho príslušných riaditeľov, predstaviteľov, zamestnancov alebo zástupcov a zodpovedný skúšajúci (všetci predchádzajúci vrátane dcérskych spoločností ďalej spoločne „zástupcovia zdravotníckeho zariadenia“) nepodnikli žiadne kroky, ktorých dôsledkom by bolo porušenie miestnych alebo medzinárodných protikorupčných právnych predpisov týmito osobami, vzťahujúcich sa na zdravotnícke zariadenie, spoločnosť Janssen alebo na oboch z nich (ďalej spoločne „protikorupčné právne predpisy“).

Zdravotnícke zariadenie priamo ani nepriamo neposkytne žiadnu platbu, neponúkne ani neprevedie žiadnu hodnotnú vec a nebude súhlasiť s poskytnutím ani neprislúbi poskytnúť akúkoľvek platbu alebo ponuku či prevod akejkoľvek hodnotnej veci, na štátneho predstaviteľa alebo štátneho zamestnanca, politickú stranu alebo kandidáta na politickú funkciu ani na žiadnu tretiu stranu s cieľom ovplyvniť rozhodnutia súvisiace so spoločnosťou Janssen alebo jej podnikaním spôsobom, ktorý by porušoval protikorupčné právne predpisy.

Zdravotnícke zariadenie a zástupcovia zdravotníckeho zariadenia vykonávali a vykonávajú svoje podnikanie v súlade s protikorupčnými právnymi predpismi a zdravotnícke zariadenie bude mať zavedené potrebné postupy zabráňujúce korupčnému konaniu zo strany zástupcov zdravotníckeho zariadenia, ktorých súčasťou je protikorupčné školenie.

Zdravotnícke zariadenie bude vykonávať účinnú vnútornú účtovnú kontrolu a zabezpečí, aby sa všetky aspekty tohto klinického skúšania zaznamenávali v jeho účtovných knihách a záznamoch presne, úplne a pravdivo a aby dokumenty, z ktorých tieto knihy a záznamy

aspects accurate, complete and true. Institution shall maintain and provide Janssen 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 Janssen in order to document or verify compliance with the provisions of this Section; and

Notwithstanding Sections 2 (Term and Termination) and 10 (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, Janssen shall have the right to terminate the Agreement with immediate effect upon written notice to Institution without Janssen having any financial liability or other liability of any nature whatsoever resulting from any such termination.

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.

vychádzajú, boli vo všetkých dôležitých aspektoch presné, úplné a pravdivé. Zdravotnícke zariadenie bude uchovávať záznamy (finančné a iné) a sprievodnú dokumentáciu týkajúcu sa predmetu zmluvy, ktorú môže spoločnosť Janssen požadovať, aby zdokumentovala alebo overila dodržiavanie ustanovení tohto článku, a poskytne spoločnosti Janssen a jej audítorom a ďalším zástupcom prístup k týmto záznamom a dokumentácii.

Bez ohľadu na článok 2 (Obdobie platnosti a vypovedanie) a 10 (Odškodnenie), ak zdravotnícke zariadenie nedodrží ktorékoľvek z ustanovení tohto článku, považuje sa takéto nedodržanie za podstatné porušenie tejto zmluvy a po takomto porušení má spoločnosť Janssen právo vypovedať túto zmluvu písomnou výpoveďou s okamžitou účinnosťou doručenou zdravotníckemu zariadeniu bez toho, aby mala spoločnosť Janssen finančnú zodpovednosť alebo zodpovednosť akejkoľvek inej povahy vyplývajúcu z takéhoto vypovedania.

Všetky vyššie uvedené ustanovenia nadobúdajú účinnosť dátumom účinnosti. Pokiaľ sa v tomto dokumente výslovne neuvádza inak, všetky ostatné podmienky zmluvy zostávajú nezmenené a plne platné a účinné a tento dodatok sa nebude interpretovať ako zmena a doplnenie ani zrieknutie sa akéhokoľvek ustanovenia zmluvy, pokiaľ sa to výslovne neuvádza vyššie.

**IN WITNESS WHEREOF**, the parties hereto have caused this this Amendment to be executed in [three] original copies by their duly authorized representatives as of the Effective Date, each party acknowledging receipt of one original copy.

**NA DÔKAZ SÚHLASU S VYŠŠIE UVEDENÝM** zmluvné strany zabezpečili, aby ich riadne oprávnení zástupcovia podpísali tento dodatok k dátumu nadobudnutia účinnosti v troch origináloch, pričom každá zo zmluvných strán potvrdzuje prevzatie jedného originálu.

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD executed by IQVIA RDS Slovakia s.r.o.  
*Za spoločnosť ACTELION PHARMACEUTICALS LTD podpisuje IQVIA RDS Slovakia s.r.o.*

Signature/*Podpis* \_\_\_\_\_

Date /*Dátum* \_\_\_\_\_

*Aurelia Mojzesova, MD/ MUDr. Aurélie Mojzešová*  
*Head of Clinical operation*

Narodny ustav srdcovych a cievnych chorob, a.s./ *Národný ústav srdcových chorôb, a.s.*

Signature/*Podpis* \_\_\_\_\_

Ing. Mongi Msolly, MBA  
predseda predstavenstva/ head of the executive board

Date /*Dátum* \_\_\_\_\_

Signature/*Podpis* \_\_\_\_\_

MUDr. Ivo Gašparovič, PhD., MPH  
podpredseda predstavenstva/ vice head of the executive board

Date /*Dátum* \_\_\_\_\_

Prof. Iveta Šimková, MD, PhD./ *Prof. MUDr. Iveta Šimková, PhD.*

Title: principal investigator/ *Hlavný skúšajúci*

Signature/*Podpis* \_\_\_\_\_

Date /*Dátum* \_\_\_\_\_