

<p align="center">Assignment and Amendment 2 to Clinical Trial Agreement</p> <p align="center">By and Between</p>	<p align="center">Postoupení a Dodatek číslo 2 ke smlouvě o provedení klinického hodnocení</p> <p align="center">mezi</p>
<p>PAREXEL International (IRL) Limited (hereinafter "PAREXEL IRL"), a with registered offices at Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland, Irish VAT registration number IE 3249971HH, acting on behalf of Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (hereinafter "Sponsor") and in PAREXEL IRL's own name</p> <p>And</p> <p>PAREXEL International Czech Republic s.r.o., with Company No: 27160360, Tax ID No: CZ27160360, represented pursuant to the Power of Attorney dated 7. December 2010 by (hereinafter referred to as „CRO“) a company organized and existing under the laws of Czech Republic with its with principal offices located in the Czech Republic at Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic</p>	<p>PAREXEL International (IRL) Limited (dále jen "PAREXEL IRL"), se sídlem Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Irsko, Irské DIČ IE 3249971HH, , jednající jménem firmy Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgie (dále jen "zadavatel") a svým vlastním jménem jako PAREXEL IRL (smluvní výzkumná organizace)</p> <p>a</p> <p>PAREXEL International Czech Republic s.r.o., IČO: 27160360, DIČ: CZ27160360, zastoupená, na základě plné moci ze dne 7. prosince 2010 (dále jen "CRO"), společností podnikající a založenou na základě zákonů České republiky, se sídlem Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika</p>
<p align="center">and</p> <p>Thomayerova nemocnice ("Institution") with registered offices located at Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic, Iden. Number: 00064190, Tax Iden.number: CZ00064190 State funded organization set up by the Ministry of Health of Czech Republic The full text of the Foundation Deed No MZDR 17268-IV/2012 Entered in Companies Register: registered by kept by the Municipal Court in Prague (section Pr, inset 1043 Represented by: doc.MUDr.Zdeněk Beneš, CSc.</p>	<p align="center">A</p> <p>Thomayerova nemocnice („Zdravotnické zařízení“) se sídlem v ul. Vídeňská 800, 140 59 Praha 4,140 59 Česká republika, IČ:00064190 , DIČ:CZ00064190, státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v obchodním rejstříku u Městského soudu v Praze, oddíl Pr, vl. 1043, Zastoupena: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., ředitel</p>
<p align="center">and</p> <p>("Principal Investigator"), affiliated with Institution, located at Thomayerova nemocnice. Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic,</p>	<p align="center">a</p> <p>(„Hlavní zkoušející“) pracujícím ve Zdravotnickém zařízení, adresa Thomayerova nemocnice Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Česká republika,</p>
<p align="center">For RIVAROXDVT3002</p>	<p align="center">týkající se RIVAROXDVT3002</p>
<p>This Assignment and Amendment 2 (the "Amendment 2) by and among PAREXEL International Czech Republic s.r.o., (hereinafter referred to as „CRO“) Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic and PAREXEL International (IRL) Limited (hereinafter "PAREXEL IRL"), a with registered offices at Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland, Irish VAT registration number IE 3249971HH acting on behalf of Janssen-Cilag International NV (hereinafter referred to as "Sponsor") and in it's own name</p> <p>And</p>	<p>Toto postoupení a dodatek 2 (Dodatek 2), který je uzavřen mezi PAREXEL International Czech Republic s.r.o., (dále jen "CRO"), Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika a PAREXEL International (IRL) Limited (dále jen "PAREXEL IRL"), a with registered offices at Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Ireland, Irish VAT registration number IE 3249971HH jednající jménem firmy Janssen-Cilag International NV (dále jen "zadavatel") a jednající svým vlastním jménem jako CRO</p> <p>a</p>

<p>Thomayerova nemocnice, with offices located at Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic Iden. Number: 00064190, Tax Iden.number: CZ00064190 State funded organization set up by the Ministry of Health of Czech Republic The full text of the Foundation Deed No MZDR 17268-IV/2012 Entered in Companies Register: registered by kept by the Municipal Court in Prague (section Pr, inset 1043 Represented by: doc.MUDr.Zdeněk Beneš, CSc ("Institution")</p> <p>And ("Principal Investigator"), affiliated with Institution, located at Thomayerova nemocnice. Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Czech Republic, is made and effective as of the date of execution that the last party signed this amendment No.2. of Agreement (hereinafter "Effective Date").</p>	<p>Thomayerovou nemocnicí (se sídlem v ul. Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, 140 59 Česká republika, IČ:00064190 , DIČ:CZ00064190, státní příspěvková organizace zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zapsaná v obchodním rejstříku u Městského soudu v Praze, oddíl Pr, vl. 1043, Zastoupena: doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., ředitel (Zdravotnické zařízení)</p> <p>A</p> <p>(Hlavní zkoušející) pracujícím ve Zdravotnickém zařízení, adresa Thomayerova nemocnice Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Česká republika, platný ke dni podpisu poslední smluvní strany tohoto Dodatku 2 ke Smlouvě o provedení klinického hodnocení (dále jen " smlouva)</p>
<p>WHEREAS, Sponsor has requested Institution and its employees, (the "Principal Investigator"), to conduct a clinical research study involving the study drug Rivaroxaban (the "Study Drug") according to Protocol RIVAROXDVT3002 (the "Protocol") entitled "Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk (MARINER)" (the "Study"), incorporated herein by reference as Exhibit A of the Agreement , and all subsequent Protocol amendments; and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE zadavatel požádal zdravotnické zařízení a jeho zaměstnance, (dále jen Hlavní zkoušející) provést klinické hodnocení týkající se hodnoceného léčiva Rivaroxaban (Hodnocené léčivo) dle protokolu RIVAROXDVT3002 (dále jen Protokol) pod názvem „Hodnocení rizikových pacientů užívajících Rivaroxaban versus placebo při snižování rizika žilního tromboembolizmu po propuštění z nemocnice (MARINER)", na níž je uveden odkaz v Příloze A smlouvy a další dodatky protokolu.</p>
<p>WHEREAS, Sponsor and Institution entered into the Clinical Trial Agreement on the 25th day of March, 2015</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE zadavatel a zdravotnické zařízení uzavřeli dne 25.března 2015 smlouvu ;</p>
<p>WHEREAS Sponsor, Institution, and Principal Investigator introduced an Amendment 1 to the Agreement on the 18th day of November, 2015 (the "Amendment 1");</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE zadavatel, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející podepsaly dne 18. Listopadu 2015 dodatek číslo 1 ke smlouvě (dále jen "dodatek číslo 1");</p>
<p>WHEREAS, Sponsor and Institution desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment 2</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE zadavatel a zdravotnické zařízení chtějí tuto smlouvu změnit, k datu účinnosti tohoto dodatku č.2;</p>
<p>WHEREAS, the study Protocol has been amended: on June 16, 2015 (Amendment INT-6) and on March 31, 2017 (Amendment INT-7);</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE protokol byl VZHLEDEM K TOMU, ŽE protokol byl aktualizován dne 16.června 2015 (dodatek INT-6) a dne 31. března 2017 aktualizován (dodatek INT-7);</p>
<p>WHEREAS, Sponsor, Institution, and Principal Investigator desire to modify the effective date of terms of the Amendment 1</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE zadavatel, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející si přejí změnit datum účinnosti ustanovení dodatku číslo 1;</p>

<p>WHEREAS the changes to “Exhibit B – Budget & Payment Schedule”, of the aforementioned Agreement will be held applicable from June 15th 2015, at which date the Study Protocol 6 was issued by Sponsor.;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE změny v “Příloze B - Rozpočet a platební kalendář” shora uvedené smlouvy nabudou platnosti od 15. června 2015, ke kterémuž datu byl zadavatelem vydán Protokol ke klinickému hodnocení verze 6;</p>
<p>WHEREAS the changes to “Exhibit B – Budget & Payment Schedule”, of the aforementioned Agreement relating to procedures or assessments introduced or removed by Protocol Version 6 will only take effect as of its final authority approval date 9.September 2015.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU , že změny v “Příloze B – Rozpočet a platební kalendář” shora uvedené smlouvy, týkající se vyšetření a zákroků nově zařazených nebo zrušených Protokolem verze 6 nabudou platnosti až k datu, jejich schválení oprávněným úřadem 9.zářím 2015..</p>
<p>WHEREAS, PAREXEL IRL and Sponsor would like to, among other things, centralize the process for managing payments for the Study by amending the payment instructions;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE PAREXEL IRL a zadavatel mají zájem, mimo jiné, o centralizaci procesu správy plateb pro klinické hodnocení, a to změnou platebních pokynů;</p>
<p>WHEREAS, PAREXEL International Czech Republic s.r.o. shall assign its rights and responsibilities under the Agreement to its Affiliate, PAREXEL IRL which shall, among other things, assume responsibility for processing payments.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že PAREXEL International Czech Republic s.r.o.se zavazuje světit svá práva a odpovědnost na základě této smlouvy své sesterské společnosti, PAREXEL IRL, která, mimo jiné, přebírá odpovědnost za zpracování plateb.</p>
<p>WHEREAS, Sponsor and Institution, desire to: increase total number of patients that may be randomized into the study, extend the Study timelines and conditionally increase the enrollment limit for the Principal Investigator and/or Institution;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že Zadavatel a Zdravotnické zařízení si přejí navýšit počet pacientů , kteří mohou být randomizováni do studie, prodloužit časové období studie a podmíněně zvýšit limit nábory pro hlavního zkoušejícího a/nebo Zdravotnické zařízení a</p>
<p>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:</p>	<p>Na ZÁKLADĚ shora uvedeného a s ohledem na vzájemné přísliby a okolnosti spojené s výplatou poctivé a hodnotné odměny, jejíž přijetí se tímto potvrzuje, se smluvní strany dohodly následovně:</p>
<p>1. Section 6.4. is deleted in its entirety and replaced with the following:</p> <p>“The PAREXEL IRL may transmit the above mentioned data to Sponsor and its affiliates and their respective agents worldwide. Sponsor and its affiliates will apply adequate privacy safeguards to protect such data. The above mentioned data may also be disclosed as required by individual.”</p>	<p>1. Článek 6.4. této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</p> <p>"Společnost PAREXEL IRL může předávat výše uvedené údaje zadavateli, jeho sesterským společnostem a jejich oprávněným zástupcům po celém světě. Zadavatel a jeho sesterské společnosti se zavazují přijmout přiměřená opatření na ochranu těchto údajů. Shora uvedené údaje mohou být sdělovány podle požadavků jednotlivých subjektů."</p>
<p>2. Section 1.7. is deleted in its entirety and replaced with the following section:</p> <p>“Delegation by Sponsor to PAREXEL IRL. Sponsor has contracted with PAREXEL IRL, a clinical research organization, to supervise, monitor and manage the Study in accordance with applicable laws and with this Agreement. Sponsor has authorized PAREXEL IRL to handle Sponsor communications with the Site and Investigator with</p>	<p>2. Článek 1.7.) této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</p> <p>"Pověření společnosti PAREXEL IRL ze strany zadavatele. Zadavatel uzavřel smlouvu se společností PAREXEL IRL, smluvní výzkumnou organizací, jejímž předmětem je dohled, monitoring a řízení klinického hodnocení v souladu s platnými zákony a touto smlouvou. Zadavatel pověřil společnost PAREXEL IRL, aby pro něj zajišťovala</p>

<p>respect to the Study and this Agreement. Sponsor shall notify Site and Investigator should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Sponsor under this Agreement, Site <and investigator> acknowledge(s) that PAREXEL IRL is the VAT recipient of services under this Agreement."</p>	<p>komunikaci se zdravotnickým zařízením a zkoušejícím ve věcech týkajících se tohoto klinického hodnocení a této smlouvy. Zadavatel se zavazuje zdravotnické zařízení a zkoušejícího uvědomit pokud dojde ke změně situace. Aniž by tím byla dotčena jakákoli práva zadavatele na základě této smlouvy, berou zdravotnické zařízení <a zkoušející> na vědomí, že společnost PAREXEL IRL je z hlediska DPH považována za příjemce služeb na základě této smlouvy."</p>
<p>3. Section 3 .4. is added with the following language:</p> <p>"Site will invoice its/ their services under this Agreement exclusively to PAREXEL IRL."</p>	<p>3. Článek 3.4. se přidává s následujícím zněním:</p> <p>"Zdravotnické zařízení budou své služby na základě této smlouvy fakturovat výhradně firmě PAREXEL IRL."</p>
<p>4. Section 2.5. is deleted in its entirety and replaced with the following section:</p> <p>"The parties hereby agree that this Agreement will automatically terminate if Sponsor receives a valid administrative refusal decision by the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products for the conduct of the Study or a negative opinion from Bioethics Committee or Appeal Bioethics Committee."</p>	<p>4. Článek 2.5. této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</p> <p>"Smluvní strany se dohodly, že platnost této smlouvy automaticky končí, pokud zadavatel obdrží platné zamítavé rozhodnutí od ředitele Úřadu pro registraci léčivých přípravků, lékařských přístrojů a biocidních přípravků k provedení tohoto klinického hodnocení nebo zamítavé stanovisko od Etické komise či odvolací Etické komise."</p>
<p>5. Section 16. is deleted and replaced with the following language:</p> <p>"5. Site understands and agree[s] that this Agreement is being signed by PAREXEL IRL in its own name as a contracting party receiving services under this Agreement and in addition, in a separate capacity, PAREXEL IRL also signs this Agreement in the name of Sponsor and for Sponsor's benefit.</p> <p>6. Each of PAREXEL IRL and Sponsor shall have the right to assign this Agreement (i.e. transfer rights and obligations hereunder) to any of its respective affiliates and, in addition, Sponsor may assign this Agreement to any third party. In the event of such an assignment, PAREXEL IRL or Sponsor, as the case may be, shall use reasonable efforts to provide prior written notice to Site. In all other instances, no Party shall assign its rights or duties under this Agreement to another without prior written consent of the other Parties, and any assignment in violation of this Section 5(6) will be null and void.</p>	<p>5. Článek 16. této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</p> <p>"5. Zdravotnické zařízení bere na vědomí a souhlasí, že tato smlouva je podepisována společností PAREXEL IRL, jednak jejím vlastním jménem jako smluvní strany, která je příjemcem služeb na základě této smlouvy a současně je samostatně podepisována společností PAREXEL IRL, z titulu zástupce zadavatele, který jedná ve prospěch zadavatele.</p> <p>6. Společnost PAREXEL IRL i zadavatel mají právo tuto smlouvu postoupit (tj. převést svá práva a povinnosti z této smlouvy) na své sesterské společnosti. Zadavatel má navíc právo tuto smlouvu postoupit na libovolnou třetí stranu. V případě takového postoupení se společnost PAREXEL IRL nebo zadavatel (podle konkrétní situace) zavazují vyvinout přiměřené úsilí směřující k tomu, aby zdravotnické zařízení o takovém postoupení předem písemně informovali. Ve všech ostatních případech nesmí žádná smluvní strana postoupit svá práva a povinnosti z této smlouvy na třetí subjekt bez předchozího písemného souhlasu ostatních smluvních stran a jakékoli takové postoupení v rozporu s ustanovením tohoto článku 5(6) bude považováno za neplatné a neúčinné.</p>

<p>6. A new Exhibit ... is added to the Agreement, as follows: Exhibit C</p>	<p>6. Nová příloha bude přidána ke smlouvě na klinické hodnocení je následující : Příloha C</p>
--	--

<p>[INSERT NAME OF PROFESSOR OR DOCTOR] [INSERT INSTITUTION] [INSERT ADDRESS] [INSERT ADDRESS] [INSERT VAT NUMBER (if any)]</p> <p>Issued to: PAREXEL International (IRL) Limited One Kilmainham Square Inchicore Road Kilmainham Dublin 8 Ireland</p> <p>Irish VAT Number: IE 3249971HH</p> <p>Invoice No:</p> <p>Date:</p>	
<p>Protocol Number: Project Number: Site Number:</p> <p>Services in relation to the carrying out of a clinical trial in the period from [insert date] to [insert date].</p> <p>“Reverse Charge”</p> <p>[Insert exchange rate if invoice is issued in a different currency to contract currency]</p> <p>Total due</p>	<p>[Insert Currency]</p>

<p>1. The Financial Exhibit that is referred to as Exhibit B in the Agreement shall be deleted and replaced by the Exhibit B,</p>	<p>1. ,Finanční příloha, která tvoří přílohu B smlouvy se ruší a nahrazuje se novou přílohou B, která tvoří přílohu tohoto</p>
---	--

<p>which is attached to this Amendment.No.2 The following changes are addressed in the Exhibit B attached hereto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor made increases to the Main Study budget. • Sponsor is including a differentiation between two different total amounts for the Main Study budget. • Sponsor has deleted a D-dimer assessment as an invoiceable item and included it instead in the Pre-screening or Screening Visit as applicable. • Sponsor made increases to the unscheduled safety and pre-screening reimbursement and consenting outside a regular scheduled visit. • Sponsor included reimbursement for Creatinine Clearance Analysis at Discharge, as required per Protocol. • Sponsor included reimbursement for phone visit at Day 7. • Sponsor included reimbursement for Physician home visits as provided by the Protocol. <p>a. The Prescreening efforts language will be deemed effective as of May 15th, 2015. Any previous Recruitment or Prescreening language provided by the Agreement will be deemed as discontinued commencing the aforementioned date.</p>	<p>dodatku č. 2. V příloze B, která tvoří přílohu tohoto dodatku č. 2 jsou specifikovány následující skutečnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zadavatel zvýšil hlavní rozpočet klinického hodnocení. • Zadavatel doplnil rozdělení hlavního rozpočtu klinického hodnocení na dvě různé celkové částky. • Zadavatel zrušil odměnu za vyšetření D-dimerů jako fakturovatelnou položku a zařadil tuto odměnu do odměny za předskriningovou, respektive skriningovou návštěvu. • Zadavatel zvýšil úhradu za neplánovanou bezpečnostní návštěvu a za předskriningovou návštěvu a opětovné získání souhlasu pacienta mimo plánovanou návštěvu. • Zadavatel přidal odměnu za provedení vyšetření hladiny kreatininu (clearance kreatininu) před propuštěním z nemocnice tak jak je požadováno protokolem. • Zadavatel přidal odměnu za telefonickou návštěvu v den 7. • Zadavatel přidal odměnu za návštěvu lékaře doma, v souladu s ustanovením protokolu. <p>a. Ustanovení týkajících se předskriningových činností nabývají účinnosti ke dni 15. května 2015. Od tohoto data budou veškerá předchozí ustanovení týkající se náboru a předskriningových aktivit považována za neplatná a neúčinná.</p>
<p>7. Section 2.1 of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced as follows:</p> <p>“The term of this Agreement shall begin on</p>	<p>7.Článek 2.1 smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím zněním:</p> <p>"Tato smlouva nabývá účinnosti k datu účinnosti a platí až do dokončení klinického</p>

<p>the Effective Date and continue until the Clinical Trial has been completed to the reasonable satisfaction of the Sponsor. The parties estimate that the Clinical Trial will end by (i) July 2018 (with study enrollment ending in March 2018) or (ii) six (6) months following final database lock, unless sooner terminated in accordance with the terms hereof. The parties agree that the term may be amended by mutual agreement.”</p>	<p>hodnocení k přiměřené spokojenosti zadavatele. Smluvní strany odhadují, že klinické hodnocení skončí (i) 30. července 2018 (s tím, že nábor bude dokončen v březnu 2018) nebo (ii) šest (6) měsíců po konečném uzamčení databáze, pokud nebude tato smlouva ukončena předčasně, na základě v ní uvedených ustanovení. Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že doba platnosti smlouvy může být po vzájemné dohodě změněna.</p>
<p><u>Counterparts.</u> This Amendment may be executed in four (4) counterparts, each of the Parties received one original.</p>	<p><u>Stejnopisy.</u> Tento dodatek je vyhotoven ve 4 stejnopisech, z nichž každá ze smluvních stran obdrží po jednom paré.</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>Všechna ostatní ustanovení smlouvy se tímto dodatkem č. 2 nemění a zůstávají plně platná a účinná.</p>
<p>In case of any discrepancy between Czech and English two versions of this Amendment No.2. , the Czech language version shall prevail.</p>	<p>V případě rozporu mezi českou a anglickou jazykovou verzí tohoto Dodatku 2 má přednost a je rozhodující česká jazyková verze.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment 2 to be executed by their duly authorized representatives as of the date first above written.</p>	<p>NA DŮKAZ SOUHLASU S USTANOVENÍM TOHOTO DODATKU ČÍSLO 2 jej smluvní strany podepsaly ke shora uvedenému datu.</p>
<p>PAREXEL International (IRL) Limited on behalf of Janssen-Cilag International NV CRO on behalf of the Sponsor</p>	<p>Smluvní výzkumná organizace jménem Zadavatele PAREXEL International (IRL) Limited jménem Janssen-Cilag International NV</p>

Signature: _____ Date: _____	Podpis: _____ Datum: _____
PAREXEL International (IRL) Limited Signature: _____ Date: _____	PAREXEL International (IRL) Limited Podpis: _____ Datum: _____
PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Signature: _____ MUDr. Michaela Tichá Associate Director Clinical Operation Date: _____	PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Podpis: _____ MUDr. Michaela Tichá Associate Director Clinical Operation Datum: _____
Thomayerova nemocnice Signature: _____ Doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., Director Date: _____	Thomayerova nemocnice Podpis: _____ Doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc., ředitel Datum: _____
Signature: _____ Principal Investigator Date: _____	Podpis: _____ Hlavní zkoušející Datum: _____