

<p align="center"><b>Assignment and Amendment # 4 to Clinical Trial Agreement</b></p> <p align="center"><b>By and Between</b></p>	<p align="center"><b>Postoupení a Dodatek číslo 4 ke smlouvě o provedení klinického hodnocení</b></p> <p align="center"><b>mezi</b></p>
<p><b>PAREXEL</b> 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 CRO's own name</p>	<p><b>PAREXEL</b> 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 CRO (smluvní výzkumná organizace)</p>
<p>and</p> <p>PAREXEL International Czech Republic s.r.o., Sokolovská 651/136 a , 186 00 Praha 8, Czech Republic, with Company No: 27160360, Tax ID No: CZ27160360, (hereinafter referred to as "CRO")</p>	<p>a</p> <p>PAREXEL International Czech Republic s.r.o., Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika, s IČ: 27160360, DIČ: CZ27160360, ( dále jen "CRO")</p>
<p>And</p> <p>Krajská zdravotní a.s. Sociální péče 3316/12 A 401 13, Ústí nad Labem Czech Republic IČ: 25488627. DIČ: CZ25488627, represented by Ing. Petr Fiala., director (hereinafter referred to as "INSTITUTION").</p>	<p>A</p> <p>Krajská zdravotní , a.s Sociální péče 3316/12A 401 13, Ústí nad Labem Česká republika IČ: 25488627, DIČ: CZ25488627, zastoupená Ing. Petrem Fialou, generálním ředitelem (dále jen "ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ").</p>
<p align="center"><b>For RIVAROXDVT3002</b></p>	<p align="center"><b>Pro RIVAROXDVT3002</b></p>
<p>This Assignment and Amendment # 4 (the "Amendment") by and among PAREXEL International Czech Republic s.r.o. located at Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Czech Republic ("CRO"), PAREXEL International (IRL) Limited., acting on behalf of Janssen-Cilag International NV, whose registered office is at Sokolovská 651/136a, 186 00 Prague 8, Czech Republic, and in CRO's own name, and Krajská zdravotní a.s., with offices located at Sociální péče 12A/3316, 401 13, Ústí nad Labem, is made effective as of the date of execution that the last party signed this Amendment but not earlier than the date of publication in the contract register (hereinafter "Effective Date").</p>	<p>Toto postoupení a dodatek číslo # 4 (dále jen "dodatek") uzavřený mezi PAREXEL International Czech Republic s.r.o., se sídlem Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika (CRO), PAREXEL International (IRL) Limited, jednající jménem Janssen-Cilag International NV se sídlem Sokolovská 651/136a, 186 00 Praha 8, Česká republika, a dále jednající svým vlastním jménem jako smluvní výzkumná organizace (CRO), a Krajská zdravotní a.s., se sídlem Sociální péče 12A/3316, 401 13, Ústí nad Labem, nabývá účinnosti k datu, kdy jej podepíše poslední smluvní strana, nejdříve však dnem zveřejnění v registru smluv (dále jen "datum účinnosti").</p>
<p><b>WHEREAS</b>, Sponsor has requested Institution and its employees, (the "Principal Investigator"), to</p>	<p><b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b>, zadavatel pověřil zdravotnické zařízení a jeho zaměstnance, (dále</p>

conduct a clinical research study involving the study drug Rivaroxaban (the "Study Drug") according to Protocol <b>RIVAROxDVT3002</b> (the "Protocol") entitled "Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban Versus Placebo IN Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk (MARINER)" (the "Study"); and	jen "hlavní zkoušející"), aby provedli klinické hodnocení studijního léčiva Rivaroxaban (dále jen "studijní léčivo") v souladu s ustanovením protokolu <b>RIVAROxDVT3002</b> (dále jen "protokol") s názvem „Hodnocení rizikových pacientů užívajících Rivaroxaban versus placebo při snižování rizika žilního tromboembolizmu po propuštění z nemocnice (MARINER)" (dále jen "klinické hodnocení"); a
<b>WHEREAS</b> , Sponsor and Institution entered into the Clinical Trial Agreement on the 1 <sup>th</sup> day of December 2015 (the "Agreement");	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> zadavatel a zdravotnické zařízení uzavřeli dne 4. prosince 2014 smlouvu o provedení klinického hodnocení (dále jen "smlouva");
<b>WHEREAS</b> , the study Protocol has been amended on March 31, 2017 (Amendment INT-7);	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> protokol byl dne 31. března 2017 aktualizován (dodatek INT-7);
<b>WHEREAS</b> , CRO and Sponsor would like to, among other things, centralize the process for managing payments for the Study by amending the payment instructions;	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> CRO a zadavatel mají zájem, mimo jiné, o centralizaci procesu správy plateb pro klinické hodnocení, a to změnou platebních pokynů;
<b>WHEREAS</b> , CRO shall assign its rights and responsibilities under the Agreement to its Affiliate, PAREXEL IRL which shall, among other things, assume responsibility for processing payments.	<b>VZHLEDEM K TOMU, že</b> CRO se zavazuje svěřit svá práva a odpovědnost na základě této smlouvy své sesterské společnosti, PAREXEL IRL, která, mimo jiné, přebírá odpovědnost za zpracování plateb.
<b>WHEREAS</b> , 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;	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> zadavatel a zdravotnické zařízení mají zájem: zvýšit počet pacientů, kteří mohou být do klinického hodnocení randomizováni, prodloužit dobu nábory do klinického hodnocení a podmíněně navýšit náborový limit pro hlavního zkoušejícího a/nebo zdravotnické zařízení;
<b>WHEREAS</b> , Section 17 permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto.	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE ustanovení článku 17</b> povolují smluvním stranám tuto smlouvu a její přílohy změnit, a to formou písemného dodatku, řádně podepsaného všemi smluvními stranami.
<b>WHEREAS</b> , Sponsor and Institution desire to amend the Agreement effective the dates noted below.	<b>VZHLEDEM K TOMU, ŽE</b> zadavatel a zdravotnické zařízení chtějí tuto smlouvu změnit, k datu účinnosti tohoto dodatku;
<b>NOW THEREFORE</b> , 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:	<b>NA ZÁKLADĚ</b> 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:
1. For the purpose of this Amendment # 4, all capitalized terms used herein shall have the same meaning as set forth in the Agreement, except as expressly stated	1. Pro účely tohoto dodatku číslo # 4; , mají všechny termíny psané velkými písmeny stejný význam jako tytéž termíny uvedené ve smlouvě, dle jejich definice ve smlouvě,

otherwise herein.	pokud není výslovně uvedeno jinak.
<p><b>2. Section 6.4. is deleted in its entirety and replaced with the following:</b></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><b>2. Článek 6.4 této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</b></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><b>3. Section 1.8. is deleted in its entirety and replaced with the following section:</b></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 respect to the Study and this Agreement. Sponsor shall notify Site should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Sponsor under this Agreement, Site acknowledges that PAREXEL IRL is the VAT recipient of services under this Agreement."</p>	<p><b>3. Článek 1.8 této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</b></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 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, bere zdravotnické zařízení na vědomí, že společnost PAREXEL IRL je z hlediska DPH považována za příjemce služeb na základě této smlouvy."</p>
<p><b>4. Section 3 4. is added with the following language:</b></p> <p>"Site will invoice its services under this Agreement exclusively to PAREXEL IRL."</p>	<p><b>4. Článek 3.4 se přidává s následujícím zněním:</b></p> <p>"Zdravotnické zařízení bude své služby na základě této smlouvy fakturovat výhradně firmě PAREXEL IRL."</p>
<p><b>5. Section 2.5. is added with the following language:</b></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</p>	<p><b>5. Článek 2.5 této smlouvy se doplňuje do smlouvy s následujícím následujícím ustanovením:</b></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</p>

<p>opinion from Bioethics Committee or Appeal Bioethics Committee."</p>	<p>zamítavé stanovisko od Etické komise či odvolací Etické komise."</p>
<p><b>6. Section 16. is deleted and replaced with the following language:</b></p> <p>Site understand 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>. 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 [and Investigator]. 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><b>6. Článek 16. této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím ustanovením:</b></p> <p>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>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 a zkoušejícího 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 bude považováno za neplatné a neúčinné.</p>
<p><b>7. Section "e" of Exhibit B of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the language below:</b></p> <p>"Payments will be made, at a minimum, on a quarterly basis (accounting period). These payments will include costs for completed records (visits and corresponding case report form pages completed), as well as all invoiced and approved costs from the prior payment cycle.</p> <p>Within two weeks of the end of each accounting period, PAREXEL IRL shall provide Investigator with two copies of the statement with the services approved for accounting in the given accounting period: visits completed by Study subjects and procedures performed. One copy of the statement verified and confirmed by the Investigator shall be promptly sent by the</p>	<p><b>7. Článek "e" přílohy B této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím zněním:</b></p> <p>"Výplata odměn bude probíhat minimálně na čtvrtletním základě (účetní období). Odměna bude zahrnovat náklady na vyplnění záznamů (záznam o návštěvě a vyplnění příslušného chorobopisu) a také fakturované náhrady, které byly předem schváleny.</p> <p>Do dvou týdnů po uplynutí každého jednotlivého zúčtovacího období, společnost PAREXEL IRL předá zkoušejícímu dvě kopie seznamu zúčtovatelných služeb za dané zúčtovací období: uskutečněné návštěvy subjektů hodnocení a provedená vyšetření a výkony. Jednu z těchto kopií zkoušející ověří a podepíše a neprodleně vrátí firmě PAREXEL IRL. Druhou kopii předá zkoušející zdravotnickému zařízení. Zkoušejícím</p>

<p>Investigator to PAREXEL IRL, and the second handed by the Investigator to the Site. Settlement confirmed by the Investigator will be the basis to invoice PAREXEL IRL.</p> <p>The Site shall complete the electronic version of the Investigator Request Form and return it to PAREXEL IRL, via email transmission, at the email address specified in the e-mail referred to above.</p> <p>Payments shall be made by PAREXEL IRL and shall be paid within sixty (60) days of receipt, review and approval of an original invoice.</p> <p>To expedite payment, please email invoices to PAREXEL IRL at the following email address:</p> <p><a href="mailto:PIILPayablesInvoices@parexel.com">PIILPayablesInvoices@parexel.com</a></p> <p>If for some reason email transmission is not possible, then please send invoices to the following postal address:</p> <p>PAREXEL International (IRL) Limited One Klimainham Square Inchicore Road Dublin 8</p> <p>Please note that invoices must contain the following information or they will be returned, delaying payment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Site number</b></li> <li>• <b>Site name and address</b></li> <li>• <b>Investigator name</b></li> <li>• <b>Protocol number</b></li> <li>• <b>PAREXEL IRL Project Number</b></li> <li>• <b>PAREXEL IRL Address listed above</b></li> <li>• <b>Invoice number and date</b></li> <li>• <b>Date &amp; description of services provided</b></li> <li>• <b>Supporting documentation (i.e. third party invoices, receipts)</b></li> <li>• <b>Total amount payable</b></li> </ul> <p>Invoices submitted for Services performed and expenses incurred in an EU jurisdiction must not have VAT applied (unless the payee is established in the Republic of Ireland). Invoices and associated documentation</p>	<p>potvrzený a podepsaný seznam zúčtovatelných služeb je podkladem pro fakturaci společnosti PAREXEL IRL.</p> <p>Zdravotnické zařízení vyplní elektronickou verzi formuláře IRF a vrátí jej společnosti PAREXEL IRL e-mailem. Emailová adresa je uvedena níže</p> <p>Výplata odměny bude provedena společností PAREXEL IRL, a to do šedesáti (60) dnů od obdržení, zkontrolování a schválení originálu faktury.</p> <p>Pro urychlení platby, faktury odesílejte e-mailem společnosti PAREXEL IRL, a to na následující e-mailovou adresu:</p> <p><a href="mailto:PIILPayablesInvoices@parexel.com">PIILPayablesInvoices@parexel.com</a></p> <p>Pokud není z nějakého důvodu zaslání elektronickou poštou možné, zašlete prosím faktury poštou, na následující adresu:</p> <p>PAREXEL International (IRL) Limited One Klimainham Square Inchicore Road Dublin 8</p> <p>Vezměte prosím na vědomí, že všechny faktury musí obsahovat následující, níže uvedené informace. V opačném případě budou vráceny a dojde ke zpoždění platby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Číslo centra</b></li> <li>• <b>Název a adresa zdravotnického zařízení</b></li> <li>• <b>Jméno zkoušejícího</b></li> <li>• <b>Číslo protokolu</b></li> <li>• <b>Číslo projektu PAREXEL IRL</b></li> <li>• <b>Shora uvedenou adresu firmy PAREXEL IRL</b></li> <li>• <b>Číslo faktury a datum vystavení</b></li> <li>• <b>Datum a popis poskytnutých služeb</b></li> <li>• <b>Podpůrné doklady (například faktury třetích stran, účtenky, apod.)</b></li> <li>• <b>Celková částka k úhradě</b></li> </ul> <p>Na fakturách za poskytnuté služby a vyúčtování nákladů vzniklých v některé z členských zemí Evropské unie nesmí být účtována DPH (daň z přidané hodnoty) (pokud není plátcem se sídlem na území</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>should be de-identified of patient personal information (e.g. name, date of birth, initials, etc.) prior to being submitted to PAEXEL IRL.</p> <p>In order to expedite payment of invoices by PAREXEL IRL, PAREXEL IRL requires that all invoices be in substantially the form set forth in Exhibit ..... If however, additional information is required to be entered, in accordance with the law governing the payee's jurisdiction, then the payee should ensure that this information is also included on invoices submitted to PAREXEL IRL for payment.</p> <p>Any consideration payable under this Agreement will be exclusive of VAT. In case any services or goods are subject to VAT, a valid VAT invoice must be issued by the Site/Investigator to PAREXEL IRL in respect of the transaction covered by the consideration. If VAT is charged in error, the Site/Investigator will issue a credit note. If VAT is not charged but subsequently it is found that it should have been charged or VAT is assessed by the relevant tax authorities as being due on the consideration, the VAT due upon said consideration will be paid upon presentation of a valid VAT invoice."</p>	<p>Irské republiky). Faktury a související dokumentace nesmí obsahovat osobní údaje pacientů (například jméno, datum narození, iniciály apod.). Tyto údaje musí být před odesláním faktury do firmy PAREXEL IRL odstraněny.</p> <p>Pro urychlení úhrady faktur společnosti PAREXEL IRL, vyžaduje společnost PAREXEL IRL, aby všechny faktury měly formát uvedený v příloze .... Pokud je však potřeba na faktuře uvádět další informace v souladu s ustanovením platných zákonů, které se na příjemce odměny v místě jeho podnikání vztahují, je příjemce odměny povinen zajistit, aby tyto informace byly na fakturách odesílaných společnosti PAREXEL IRL rovněž uvedeny</p> <p>Všechny odměny vyplácené na základě této smlouvy nezahrnují DPH. V případě, kdy poskytnuté služby nebo dodané zboží podléhají dani z přidané hodnoty (DPH) musí zdravotnické zařízení/zkoušející společnosti PAREXEL IRL zaslat řádný daňový doklad pro DPH a uvést na faktuře zákonem požadované informace. Pokud bude DPH účtována omylem, zdravotnické zařízení/zkoušející vystaví doprobis. Pokud nebude DPH vyúčtováno a následně bude zjištěno, že mělo být účtováno nebo bude příslušnými finančními úřady doměřeno, bude DPH vyplaceno na základě předložení platného daňového dokladu pro DPH."</p>
<p><b>8. Section "h" of Exhibit B of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the language below:</b></p> <p>"TAXES: Where the payee is VAT/GST registered then the following information should also be provided:</p> <p>(a) VAT / GST registration number of the supplier (payee), prefixed with their country code (if applicable); and</p> <p>(b) Name, address and Irish VAT registration number of the customer (PAREXEL IRL); and</p> <p>(c) On the face of the invoice the words "Reverse Charge"."</p>	<p><b>8. Článek "h" přílohy B této smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím zněním:</b></p> <p>"DANĚ: V případě, že je příjemce odměny plátcem DPH (daně z přidané hodnoty)/daně z obratu (GST), musí faktura obsahovat také následující informace:</p> <p>(a) Daňové identifikační číslo (DIČ)/Registrační číslo k dani z obratu příjemce odměny (dodavatele) s kódem země, kde příjemce odměny má své sídlo (pokud je takový kód součástí registračního čísla); a</p> <p>(b) Jméno, adresu a irské registrační číslo zákazníka (PAREXEL IRL) pro účely daně z přidané hodnoty (DPH); a</p> <p>(c) Na přední straně faktury musí být napsáno slovy "přenesení daňové povinnosti (reverse charge)":</p>
<p><b>9. A new Exhibit C is added to the</b></p>	<p><b>9. Nová příloha C bude přidána ke smlouvě</b></p>

<b>Agreement, as follows:</b>	<b>na klinické hodnocení je následující :</b>
Exhibit .... C	Příloha C

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

10. Section (4) a) of the Exhibit B to the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced as follows: "This Exhibit B is for completed records of 40 valid subjects and subjects for which sponsor approval to enroll was granted, as described in the below process. A valid subject is defined as a subject who meets eligibility requirements to enroll in the Study and does not have significant Protocol	10. Článek (4) písmeno a) přílohy B smlouvy se celý ruší a je nahrazen následujícím zněním: "Tato příloha B platí pro nábor 40 způsobilých subjektů hodnocení a subjekty hodnocení, k jejichž náboru vydal zadavatel předchozí souhlas, tak jak je popsáno níže. Způsobilý pacient je pacient, který splňuje podmínky pro zařazení do klinického hodnocení a jeho léčba probíhala bez
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

violations that would exclude his/her Data from analysis. However, enrollment of more than 40 subjects by the Principal Investigator and/or Institution must be pre-approved by the sponsor. Once the Principal Investigator and/or Institution randomizes at least 30 subjects a quality review shall be performed by the Sponsor. The Principal Investigator and/or Institution may continue enrollment beyond 40 subjects up to 80 subjects after receiving further written approval from the Sponsor. Any further enrollment of an additional 40 subjects thereafter will also require above described approval procedure and will continue for every additional increment of 40 subjects that may be enrolled (i.e., 120 subjects with quality review after at least 110 enrolled, 160 subjects with quality review after at least 150 enrolled, etc). Sponsor anticipates closure of enrollment upon randomization of a total of 12000 valid subjects. In the event that 12000 total valid subjects are enrolled , further recruitment will be suspended. Subjects not completing the trial will be paid for on a prorated basis according to the number of confirmed completed visits and CRFs received by Sponsor. All payment will be made for subject visits according to the Payment Schedule above. No payment will be made for any subject excluded from analysis because of Protocol violations that were within the Study personnel's control. Reimbursement for expenses related to screen failures will be made according to the Payment Schedule.”

závažného porušení ustanovení protokolu, která by způsobila, že údaje od něj získané v průběhu klinického hodnocení nebude možné použít při interpretaci výsledků klinického hodnocení. Nicméně zařazení více než 40 subjektů hodnocení hlavním zkoušejícím a/nebo zdravotnickým zařízením musí být nejprve předem schváleno zadavatelem. Jakmile hlavní zkoušející a/nebo zdravotnické zařízení randomizují do klinického hodnocení alespoň 30 subjektů hodnocení, provede zadavatel kontrolu kvality. Hlavní zkoušející a/nebo zdravotnické zařízení mohou v případě překročení 40 subjektů hodnocení, pokračovat v náboru až do dosažení 80 subjektů hodnocení poté, co předtím k takovému kroku získají písemný souhlas zadavatele. Jakýkoli další nábor dalších 40 subjektů hodnocení vždy vyžaduje shora uvedený schvalovací postup, který se uplatní vždy pro každých dalších 40 subjektů hodnocení, které mohou být do klinického hodnocení zařazeny (tedy 120 subjektů hodnocení s tím, že kontrola kvality bude provedena po zařazení nejméně 110 subjektů hodnocení, 160 subjektů hodnocení s tím, že kontrola kvality bude provedena po zařazení nejméně 150 subjektů hodnocení, apod.) Zadavatel předpokládá ukončení náboru poté co bude do klinického hodnocení randomizován celkový počet 12000 způsobilých subjektů hodnocení. V případě, že bude do klinické hodnocení zařazeno celkem 12 000 způsobilých pacientů bude další nábor pozastaven. Za pacienty, kteří nedokončí klinické hodnocení bude vyplacena odměna v poměrné výši, na základě počtu dokončených návštěv a vyplněných a zkontrolovaných chorobopisů (CRF) odevzdaných zadavateli. Všechny odměny budou vypláceny za návštěvy pacientů, v souladu s výše uvedeným platebním kalendářem. Za pacienty, kteří byli vyřazeni z hodnotící fáze klinického hodnocení z důvodu porušení ustanovení protokolu, ke kterému došlo zaviněním ze strany osob podílejících se na provádění klinického hodnocení, nebude vyplacena žádná



	odměna. Náhrada nákladů v souvislosti s neúspěšným skríníngem bude provedena v souladu s platebním kalendářem.
<p>11. 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 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) <b>July 2018 (with study enrollment ending in March 2018)</b> 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>11. 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 hodnocení k přiměřené spokojenosti zadavatele. Smluvní strany odhadují, že klinické hodnocení skončí (i) <b>30. července 2018 (s tím, že nábor bude dokončen v březnu 2018)</b> 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>Counterparts. This Amendment may be executed in counterparts, each of which shall be an original and all such counterparts together shall constitute the entire Amendment . Electronically transmitted and facsimile transmitted signatures shall have the full force and effect of an original signature.</p>	<p><u>Stejnopisy.</u> Tento dodatek může být vyhotoven v několika stejnopisech, z nichž každý má charakter originálu. Každý z těchto stejnopisů pak představuje tento jediný a kompletní dodatek. Podpisy zaslané elektronicky nebo faxem mají stejnou platnost a účinnost jako vlastnoruční podpisy.</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>Všechna ostatní ustanovení smlouvy se nemění a zůstávají plně platná a účinná.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment 4 to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.</p>	<p>NA DŮKAZ SOUHLASU SE ZNĚNÍM tohoto dodatku číslo 4 jej oprávnění zástupci všech smluvních stran podepsalike dni účinnosti . .</p>

**PAREXEL International (IRL) Limited On behalf of JANSSEN -Cilag International NV**

Signature /Podpis:\_\_\_\_\_

Date/ Datum:\_\_\_\_\_

**PAREXEL International (IRL) Limited The Representative**

Signature / Podpis:\_\_\_\_\_

Date/Datum:\_\_\_\_\_

**PAREXEL International Czech Republic s.r.o.  
The Representative**

Signature:\_\_\_\_\_

Date:\_\_\_\_\_

**Krajská zdravotní a.s.**

Signature/ Podpis:\_\_\_\_\_

Ing. Petr Fiala  
General Manager / Generální ředitel

Date/ Datum:\_\_\_\_\_