

Amendment to Clinical Trial Agreement	Dodatek ke smlouvě o klinickém hodnocení
<p>Clinical Trial : "A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study"</p> <p>Regulatory Sponsor : Janssen Cilag International NV.</p> <p>Study Product : PCI-32765 (Ibrutinib)</p> <p>Protocol : PCI-32765-CAN-3001</p> <p>EUdraCT Number : 2012-004225-24</p> <p>Study Site : Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic</p>	<p>Klinické hodnocení : „Fáze 3b multicentrického, nezaslepeného, dlouhodobého, rozšiřujícího klinického hodnocení přípravku PCI-32765 (Ibrutinib)“</p> <p>Regulační zadavatel : Janssen Cilag International NV.</p> <p>Hodnocený přípravek : PCI-32765 (ibrutinib)</p> <p>Protokol : PCI-32765-CAN-3001</p> <p>Číslo EudraCT : 2012-004225-24</p> <p>Studijní pracoviště: Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika</p>
<p>This amendment #2 (hereinafter "Amendment") entered into by and among JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, with registered offices at 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (hereinafter "Janssen"), PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES, INC, a United States corporation with registered offices in Virginia at 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, NC 27612 and its affiliate Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., located at Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic, company ID number: 27636852, TAX ID number: CZ27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574 (hereinafter "CRO") and Fakultní nemocnice Brno with registered offices at Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic and xxxxxx (hereinafter "Institution and Principal Investigator") is made and effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter "Effective Date").</p>	<p>Tento dodatek č. 2 (dále jen „dodatek“) uzavřený mezi společnostmi JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, se sídlem 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (dále jen „Janssen“), společností PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES, INC, společností ze Spojených států se sídlem ve Virginii na adrese 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, NC 27612 a její pobočkou, společností Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., se sídlem na adrese Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká republika, IČO: 27636852, DIČ: CZ27636852, která je společností s ručením omezeným řádně zapsaná v obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 120574 (dále jen „CRO“) a Fakultní nemocnicí Brno se sídlem na adrese Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika a xxxxxx (dále jen „zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející“), se uzavírá a vstupuje v účinnost k datu podpisu poslední strany (dále „datum účinnosti“).</p>
<p>WHEREAS, this Amendment amends the Clinical Trial Agreement with an Effective Date of the November 11, 2016, by and among Janssen Cilag</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že tento dodatek mění smlouvu o klinickém hodnocení s datem účinnosti 11. listopadu 2016 mezi společností Janssen Cilag</p>

<p>International N.V Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgium represented by Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1,158 00 Praha 5 – Jinonice, Czech Republic, ID number: 27146928, TAX ID: CZ27146928, Institution and Principal Investigator [, as previously amended] (the "Agreement");</p>	<p>International N.V, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie, zastoupenou společností Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice, Česká republika, IČO: 27146928, DIČ: CZ27146928, zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím [v platném znění] (dále jen „smlouva“);</p>
<p>WHEREAS, Janssen-Cilag s.r.o. wishes to assign all of its respective interests, rights, duties and obligations under the Agreement to Janssen;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen-Cilag s.r.o. si přeje postoupit společnosti Janssen všechny své příslušné zájmy, práva, povinnosti a závazky vyplývající z této smlouvy;</p>
<p>WHEREAS. Janssen Cilag International N.V will remain the Sponsor of the Clinical Trial (hereinafter “Regulatory Sponsor”)</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, ŽE společnost Janssen Cilag International N. V. zůstane zadavatele klinického hodnocení (dále jen „regulační zadavatel“);</p>
<p>WHEREAS, Regulatory Sponsor is an affiliate of Janssen;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že je regulační zadavatel přidruženou společností společnosti Janssen;</p>
<p>WHEREAS, Janssen has appointed CRO to procure the services under this Agreement and to provide same to Janssen;</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen pověřila CRO zajištěním služeb podle této smlouvy a jejich poskytování společnosti Janssen;</p>
<p>Whereas, CRO has requested Institution and Principal Investigator to provide services to CRO by conducting the Clinical Trial, which is sponsored by the Sponsor involving the Study Product according to the Protocol (including subsequent Protocol amendments), and Exhibits which form an integral part hereof; and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že CRO požádala zdravotnické zařízení a hlavního zkoušejícího, aby poskytoval služby CRO prostřednictvím provádění klinického hodnocení, jehož zadavatelem je zadavatel a které se týká hodnoceného přípravku podle protokolu (včetně následných dodatků protokolu) a příloh, které tvoří nedílnou součást této smlouvy; a</p>
<p>WHEREAS, Janssen, CRO, Institution, and Principal Investigator find it in their respective interests to amend the Agreement; and</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen, CRO, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející mají za to, že změna smlouvy je v jejich příslušných zájmech; a</p>
<p>WHEREAS, Article 17. Miscellaneous permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že článek 17. Různé umožňuje stranám měnit smlouvu nebo jakékoli její přílohy písemným dokumentem podepsaným všemi stranami této smlouvy.</p>
<p>WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment.</p>	<p>VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit smlouvu s účinností k datu tohoto dodatku.</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>PROTO pro účel výměny vzájemných příslibů zde uvedených a za řádné a přiměřené protiplnění, jehož přijetí a dostatečnost se tímto uznává, se smluvní strany dohodly následovně:</p>
<p>1. The Agreement will be assigned from Janssen-Cilag s.r.o. to Janssen as of the Effective Date. Institution and Principal Investigator agree to continue to perform all obligations under the terms and conditions of the Agreement.</p>	<p>1. Tato smlouva bude postoupena společností Janssen-Cilag s.r.o. na společnost Janssen k datu účinnosti. Zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející souhlasí s tím, že budou i nadále plnit veškeré povinnosti podle podmínek této smlouvy.</p>
<p>2. All references to Janssen-Cilag s.r.o. in the Agreement and its respective Addendums shall be substituted with references to Janssen.</p>	<p>2. Všechny odkazy na společnost Janssen-Cilag s.r.o. ve smlouvě a jejích příslušných dodatcích budou nahrazeny odkazy na společnost Janssen.</p>
<p>3. The following shall be added to Section 1. Performance of Study of the Agreement:</p>	<p>3. Do části 1. Provedení Klinického hodnocení smlouvy se přidává následující text:</p>
<p><i>Delegation by Janssen to CRO. Janssen has contracted with CRO, a clinical research organization, to supervise, monitor and manage the Clinical Trial in accordance with applicable laws and with this Agreement. Janssen has authorized CRO to handle Janssen communications with the Institution and Principal Investigator with respect to the Study and this Agreement. Janssen shall notify Institution and Principal Investigator should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Janssen under this Agreement, Institution and Principal Investigator acknowledge that CRO is the VAT recipient of services under this Agreement.</i></p>	<p><i>Delegování ze strany společnosti Janssen na CRO. Společnost Janssen uzavřela smlouvu s CRO, klinickou výzkumnou organizací, aby dohlížela, monitorovala a řídila klinické hodnocení v souladu s platnými zákony a touto smlouvou. Společnost Janssen pověřila CRO, aby zajišťovala komunikaci společnosti Janssen se zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím v souvislosti se studií a touto smlouvou. Společnost Janssen bude informovat zdravotnické zařízení a hlavního zkoušejícího, pokud se situace kdykoli změní. Aniž by byla dotčena jakákoli práva společnosti Janssen podle této smlouvy, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející berou</i></p>

	<i>na vědomí, že CRO je příjemcem služeb s DPH podle této smlouvy.</i>
4. Janssen has delegated the following tasks to the CRO under the Agreement (this is not an exhaustive list of tasks delegated to the CRO):	4. Společnost Janssen delegovala na CRO následující úkoly podle této smlouvy (nejedná se o vyčerpávající seznam úkolů delegovaných na CRO):
<ul style="list-style-type: none"> Negotiating and signing clinical trial related agreements, 	<ul style="list-style-type: none"> sjednávání a podepisování smluv souvisejících s klinickým hodnocením,
<ul style="list-style-type: none"> Making study payments, 	<ul style="list-style-type: none"> provádění plateb ve studii,
<ul style="list-style-type: none"> Reporting of safety reports, 	<ul style="list-style-type: none"> poskytování bezpečnostních zpráv,
<ul style="list-style-type: none"> Upon site request, returning study drugs, 	<ul style="list-style-type: none"> vrácení hodnoceného přípravku na žádost pracoviště,
<ul style="list-style-type: none"> Making regulatory related activities as communications with authorities 	<ul style="list-style-type: none"> provádění regulačně orientovaných činností, například komunikace s úřady,
<ul style="list-style-type: none"> Monitoring and managing the study. 	<ul style="list-style-type: none"> monitorování a řízení studie,
<ul style="list-style-type: none"> Maintaining and Updating the Czech Republic Clinical Trial Register database. 	<ul style="list-style-type: none"> udržování a aktualizace databáze registru klinických hodnocení v České republice.
Any reference to Janssen in relation to these tasks shall be taken to include reference to Janssen and CRO, as applicable.	Všechny odkazy na společnost Janssen v souvislosti s těmito úkoly musí obsahovat odkazy podle potřeby na společnost Janssen a CRO.
5. Section 15. Notification of the Agreement is hereby supplemented by the following:	5. Část 15. Oznámení smlouvy se tímto doplňuje následujícím textem:

Contract information in the event of a notice to the Parties associated with this agreement:	Kontaktní informace v případě oznámení smluvním stranám spojené s touto smlouvou:
TO CRO: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic Attention: Medical monitor	PRO CRO: Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká Republika K rukám: Monitor studie
TO Janssen: JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA referring to: PCI-32765-CAN-3001	PRO Janssen: JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA s odkazem na: PCI-32765-CAN-3001
TO Institution: Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic	PRO zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika
TO Principal Investigator: XXXXXX	PRO hlavního zkoušejícího: XXXXXX
6. Annex B (“Financial arrangements”) attached to the Agreement is hereby amended as follows:	6. Příloha B („Finanční ujednání“) přiložená ke smlouvě se tímto mění následovně:
For any costs incurred or work performed prior to the effective date of this Amendment, original invoices pertaining to this study should be submitted for reimbursement to the following address:	V případě jakýchkoliv nákladů nebo prací vzniklých před datem účinnosti tohoto dodatku je třeba k proplacení předložit originální faktury týkající se této studie na následující adresu:
<i>Janssen-Cilag s.r.o. P. O. Box 1358 111 21 Praha 1, Czech Republic</i>	<i>Janssen-Cilag s.r.o. P. O. Box 1358 111 21 Praha 1 Česká republika</i>
For any costs incurred or work performed as of the effective date of this Amendment	V případě jakýchkoliv vzniklých nákladů nebo prací provedených k datu účinnosti tohoto

invoices should be submitted for reimbursement to:	dodatku je třeba faktury zaslat k proplacení na adresu:
InvestigatorInvoices@prahs.com	InvestigatorInvoices@prahs.com
Pharm Research Associates (UK) Ltd	Pharm Research Associates (UK) Ltd
500 South Oak Way, Green Park	500 South Oak Way, Green Park
Reading, Berkshire, RG2 6AD	Reading, Berkshire, RG2 6AD
United Kingdom	Spojené království
Attention: Director of Global Contracts	K rukám: Director of Global Contracts
PRA Email: investigatorinvoices@prahs.com	E-mail PRA: investigatorinvoices@prahs.com
TAX ID number: GB 864432712	DIČ: GB 864432712
<p>7. The Sponsor / CRO has entered into a contract with the Principal Investigator (and, where applicable, members of the study team) for activities in the field of clinical trial beyond the activities for which the Institution is responsible under this contract. Among other things, the contract stipulates the remuneration of the Principal Investigator (or members of the study team) for performing these activities. The Sponsor / CRO acknowledges that the amount of remuneration must be in accordance with the Institution's internal regulations for the entire duration of the clinical trial, for which the Principal Investigator is responsible. The Sponsor / CRO declares that, with the exception of the contract according to the previous text and possible personnel changes, it will not enter into any other contract with any employee of the Institution in the matter of this clinical trial.</p>	<p>7. Zadavatel/CRO uzavřel s Hlavním zkoušejícím (a případně se členy studijního týmu) smlouvu na činnosti ve věci klinického hodnocení nad rámec činností, za které odpovídá Poskytovatel podle této smlouvy. Smlouva mj. stanovuje odměnu Hlavního zkoušejícího (popř. členů studijního týmu) za provedení těchto činností. Zadavatel/CRO bere na vědomí, že výše odměny musí být po celou dobu trvání klinického hodnocení v souladu s vnitřními předpisy Poskytovatele, za což odpovídá Hlavní zkoušející. Zadavatel/CRO prohlašuje, že s výjimkou smlouvy dle předchozího textu a případných personálních změn neuzavře ve věci tohoto klinického hodnocení žádnou další smlouvu s žádným zaměstnancem Poskytovatele.</p>
<p>8. 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</p>	<p>8. Všechna výše uvedená ustanovení budou účinná ode dne účinnosti. S výjimkou případů výslovně uvedených v tomto dokumentu zůstanou všechny ostatní podmínky smlouvy beze změny a v plné platnosti a účinnosti</p>

<p>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>a tento dodatek nebude vykládán tak, že by měnil nebo představoval prominutí jakýchkoli ustanovení smlouvy s výjimkou případů výslovně uvedených výše.</p>
<p>9. <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>9. <u>Stejnopisy</u>. Tato smlouva může být vyhotovena ve stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál, a všechny společně budou představovat úplnou dohodu. Elektronicky a faxem přenášené podpisy mají plnou platnost a účinnost originálního podpisu.</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>Všechny ostatní podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti.</p>

<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.</p>	<p>NA DŮKAZ ČEHOŽ se smluvní strany této smlouvy tímto k datu účinnosti dohodly na tomto dodatku prostřednictvím svých řádně zplnomocněných zástupců.</p>
<p>Pharmaceutical Research Associates on behalf of JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC</p>	
<p>Date / Datum: _____ Signature / Podpis: _____</p>	
<p>Fakultní nemocnice Brno</p>	
<p>Date / Datum: _____ Signature / Podpis: _____</p>	
<p>XXXXXX</p>	
<p>Date / Datum: _____ Signature / Podpis: _____</p>	
<p>Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.</p>	
<p>Date / Datum: _____ Signature / Podpis: _____</p>	