

Amendment # 2 to Clinical Trial Agreement**Dodatek č. 2 ke smlouvě o provedení klinického hodnocení**

Clinical Trial:	<i>A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC)</i>	Klinické hodnocení:	<i>Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3, porovnávací apalutamid plus androgen deprivací terapie (ADT) oproti androgen deprivací terapii samotné u subjektů s metastatickým, hormonálně citlivým karcinomem prostaty (mHSPC)</i>
Regulatory Sponsor:	Janssen-Cilag International NV	Regulační zadavatel:	Janssen-Cilag International NV
Study Product:	JNJ-56021927 (apalutamide)	Hodnocený přípravek:	JNJ-56021927 (apalutamide)
Protocol:	56021927-PCR-3002	Protokol:	56021927-PCR-3002
EUdraCT number:	2015-000735-32	Číslo EUdraCT:	2015-000735-32
Study Site:	Fakultní nemocnice Bulovka Budínova 67/2 Prague 8, 180 81, Czech Republic	Studijní pracoviště:	Fakultní nemocnice Bulovka Budínova 67/2 Praha 8, 180 81, Česká republika

This amendment #2 (hereinafter "**Amendment**") entered into by and among

Tento dodatek č. 2 (dále jen „**dodatek**“) uzavřený mezi

JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, a United States corporation, 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, Prague 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**")

společností **JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC**, společností ze Spojených států amerických, se sídlem na adrese 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (dále jen „**společnost Janssen**“), **PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES, INC**, společností ze Spojených států amerických se sídlem ve Virginii na adrese 4130 Park Lake Avenue, Suite 400, Raleigh, NC 27612 a její přidruženou 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**“)

and

a

Fakultní Nemocnice Bulovka, with its registered offices at Budínova 67/2, 180 81, Prague 8, Czech

Fakultní nemocnici Bulovka, se sídlem na adrese Budínova 67/2, 180 81, Praha 8, Česká republika, IČO:

Republic, company ID number: 00064211, TAX ID number: CZ00064211 (hereinafter "**Institution**"), is made and effective as of the date of its publication in the Contract Registry according to the provision of the Article 7.6 of the Agreement (hereinafter "**Effective Date**").

WHEREAS, this Amendment amends the Clinical Trial Agreement with an Effective Date of the day of May 13, 2016 by and among Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1,158 00 Prague 5 – Jinonice, Czech Republic, ID number: 27146928, TAX ID: CZ27146928 representing **Janssen Cilag International N.V** Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgium and Institution , as previously amended (hereinafter the "**Agreement**");

WHEREAS, **Janssen-Cilag s.r.o.** wishes to assign all of its respective interests, rights, duties and obligations under the Agreement to Janssen;

WHEREAS, **Janssen Cilag International N.V** will remain the Sponsor of the Clinical Trial (hereinafter "**Regulatory Sponsor**");

WHEREAS, Regulatory Sponsor is an affiliate of Janssen;

WHEREAS, Janssen has appointed CRO to procure the services under this Agreement and to provide same to Janssen;

Whereas, CRO has requested Institution 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

WHEREAS, Janssen, CRO and Institution find it in their respective interests to amend the Agreement; and

WHEREAS, Article 17.1 permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto.

WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment.

00064211, DIČ: CZ00064211 (dále jen „**zdravotnické zařízení**“), se uzavírá a vstupuje v účinnost k datu uveřejnění v registru smluv postupem podle článku 7.6 Smlouvy, není-li dále stanoveno jinak (dále jen „**datum účinnosti**“).

VZHLEDEM K TOMU, že tento dodatek pozměňuje smlouvu o klinickém hodnocení s datem účinnosti dne 13. května 2016 mezi společnostmi Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice, Česká republika, IČO: 27146928, DIČ: CZ27146928, zastupující společnost **Janssen Cilag International N.V** Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgie, a zdravotnickým zařízením ve znění pozdějšího dodatku (dále jen „**Smlouva**“);

VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen-Cilag s.r.o. si přeje postoupit na společnost Janssen všechny své příslušné zájmy, práva, povinnosti a závazky vyplývající z této Smlouvy;

VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen Cilag International N.V zůstane zadavatelem klinického hodnocení (dále jen „**regulační zadavatel**“);

VZHLEDEM K TOMU, že je regulační zadavatel přidruženou společností společnosti Janssen;

VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen pověřila CRO zajištěním služeb podle této Smlouvy a jejich poskytování společností Janssen;

VZHLEDEM K TOMU, že CRO požádala zdravotnické zařízení, aby poskytoval služby CRO prostřednictvím provádění klinického hodnocení, které je financováno zadavatelem a které zahrnuje hodnocený přípravek podle protokolu (včetně následných dodatků protokolu) a příloh, které tvoří nedílnou součást této Smlouvy; a

VZHLEDEM K TOMU, že společnost Janssen, CRO a zdravotnické zařízení mají za to, že změna Smlouvy je v jejich příslušných zájmech; a

VZHLEDEM K TOMU, že ustanovení článku 17.1 dovoluje smluvním stranám měnit Smlouvu nebo jakékoli její přílohy písemným dokumentem podepsaným všemi smluvními stranami této Smlouvy;

VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit Smlouvu s účinností k datu tohoto 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:

1. The Agreement will be assigned from **Janssen-Cilag s.r.o.** to Janssen as of the Effective Date. Institution agrees to continue to perform all obligations under the terms and conditions of the Agreement.
2. All references to **Janssen-Cilag s.r.o.** in the Agreement and its respective Addendums shall be substituted with references to Janssen.
3. The following shall be added to the Article 1.1. (Performance of Study) of Agreement of the Agreement:

„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 with respect to the Study and this Agreement. Janssen shall notify Institution should this situation change at any point. Without prejudice to any rights of Janssen under this Agreement, Institution acknowledges that CRO is the VAT recipient of services under this Agreement.“

4. Janssen has delegated the following tasks to the CRO under the Agreement (this is not a taxative list of tasks delegated to the CRO):
 - a) Negotiating and signing clinical trial related agreements,
 - b) Making study payments,
 - c) Reporting of safety reports,
 - d) Upon site request, returning study drugs,
 - e) Making regulatory related activities as communications with authorities,
 - f) Monitoring and managing the study,
 - g) Maintaining and Updating the Czech Republic Clinical Trial Register database.

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:

1. Smlouva bude postoupena ze společnosti **Janssen-Cilag s.r.o.** na společnost Janssen k datu účinnosti. Zdravotnické zařízení souhlasí s tím, že bude i nadále plnit veškeré povinnosti podle podmínek této Smlouvy.
2. Veškeré odkazy na **Janssen-Cilag s.r.o.** ve Smlouvě a jejích příslušných dodatcích budou nahrazeny odkazy na společnost Janssen.
3. Do ustanovení článku 1. (Provedení Klinického hodnocení) Smlouvy se přidává následující text:

„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 v souvislosti se studií a touto Smlouvou. Společnost Janssen bude informovat zdravotnické zařízení, pokud se situace kdykoli změní. Aniž by byla dotčena jakákoli práva společnosti Janssen podle této Smlouvy, zdravotnické zařízení bere na vědomí, že CRO je příjemcem služeb s DPH podle této Smlouvy.“

4. Společnost Janssen delegovala na CRO následující úkoly podle této Smlouvy (nejedná se o taxativní seznam úkolů delegovaných na CRO):
 - a) sjednávání a podepisování smluv souvisejících s klinickým hodnocením,
 - b) provádění plateb ve studii,
 - c) podávání zpráv o bezpečnosti,
 - d) vrácení hodnoceného přípravku na žádost pracoviště,
 - e) provádění regulačně orientovaných činností, například komunikace s úřady,
 - f) monitorování a řízení studie,
 - g) 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 Agreement is hereby supplemented by the following:
“Contact information in the event of a notice to the Parties associated with this agreement:

*To CRO:
Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.,
Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech
Republic*

Attention: Medical monitor

*To Janssen:
JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125
Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA
referring to: 56021927-PCR-3002*

*To Institution:
Fakultní nemocnice Bulovka
Budínova 67/2, Prague 8, 180 81, Czech Republic*

6. Annex B **Section 4 letter g)** of Payments Terms attached to the Agreement is hereby supplemented by the following:

xxx

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.

Counterparts. This Amendment may be executed in counterparts, each of which shall be an original and all such counterparts together shall constitute the entire agreement.

5. Část 15. (Oznámení smlouvy) se tímto doplňuje následujícím textem:
„Kontaktní informace v případě oznámení smluvními stranám spojené s touto smlouvou:

*Pro CRO:
Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.,
Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká
Republika*

K rukám: Monitor studie

*Pro Janssen:
JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125
Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA
s odkazem na: 56021927-PCR-3002*

*Pro zdravotnické zařízení:
Fakultní nemocnice Bulovka
Budínova 67/2, Praha 8, 180 81, Česká republika*

6. Příloha B **oddíl 4 písm. g)** Platební podmínky přiložené ke Smlouvě se tímto se tímto doplňuje následujícím textem:

xxx

7. Všechna výše uvedená ustanovení budou účinná od data účinnosti. S výjimkou případů výslovně uvedených v tomto dokumentu zůstanou všechny ostatní podmínky Smlouvy beze změny a v plné platnosti a účinnosti a tento dodatek nebude vykládán tak, že by měnil nebo představoval prominutí jakýchkoli ustanovení Smlouvy s výjimkou případů výslovně uvedených výše.

Stejnopisy. Tento dodatek může být vyhotoven ve stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál a všechny společně budou představovat úplnou dohodu.

All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.

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

Všechny ostatní podmínky Smlouvy zůstávají v plné platnosti.

NA DŮKAZ ČEHOŽ se smluvní strany Smlouvy tímto k datu účinnosti dohody na tomto dodatku prostřednictvím svých řádně zplnomocněných zástupců.

Pharmaceutical Research Associates, INC with its registered office at Pharmaceutical Research Associates, CZ, s.r.o. on behalf of JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC

Date / Datum: _____

Signature / Podpis: _____

Janssen-Cilag s.r.o.

Date / Datum: _____

Signature / Podpis: _____

Fakultní nemocnice Bulovka

Date / Datum: _____

Signature / Podpis: _____

**READ AND ACKNOWLEDGED/PŘEČETL/A A SOUHLASÍ
xxx**

Date / Datum: _____

Signature / Podpis: _____

Pharmaceutical Research Associates, INC with its registered office at Pharmaceutical Research Associates, CZ, s.r.o.

Date / Datum: _____

Signature / Podpis: _____