|  |  |
| --- | --- |
| Amendment No 3 to Clinical Trial Agreement | Dodatek č. 3 ke smlouvě o klinickém hodnocení |
| Clinical Trial: 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)  Regulatory Sponsor: Janssen-Cilag International NV  Study Product: JNJ-56021927 (apalutamide)  Protocol: 56021927-PCR-3002  EUdraCT number: 2015-000735-32  Study Site: Slezská nemocnice v Opavě, p. o.  Olomoucká 470/86 Předměstí Opava, 746 01, Czech Republic | Klinické hodnocení: 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)  Regulační zadavatel: Janssen-Cilag International NV  Hodnocený příprave: JNJ-56021927 (apalutamide)  Protokol: 56021927-PCR-3002  Číslo EUdraCT: 2015-000735-32  Studijní pracoviště: Slezská nemocncie v Opavě, p.o.  Olomoucká 470/86 Předměstí Opava, 746 01, Česká republika |
| This amendment No #3 (hereinafter "**Amendment**") entered into by and among **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**”) and **Slezská nemocnice v Opavě, p.o.**  with registered offices at Olomoucká 470/86 Předměstí, 746 01 Opava, Czech Republic (hereinafter "**Institution**") and **xxx** with registered offices at xxx (hereinafter "**Principal Investigator**") is made and effective as of the date of execution that the last party signs below (hereinafter “**Effective Date**”). | Tento dodatek č. 3 (dále jen „dodatek“) uzavřený mezi společností JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, společností ze Spojených států se sídlem na adrese 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (dále jen „Janssen“), 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 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“) a Slezskou nemocnici v Opavě, p.o. se sídlem na adrese Olomoucká 470/86 Předměstí, 746 01 Opava, Česká republika (dále jen „zdravotnické zařízení“) a xxx se sídlem na adrese xxx (dále jen „hlavní zkoušející“)se uzavírá a vstupuje v účinnost k datu podpisu poslední strany níže (dále jen „datum účinnosti“). |
| **WHEREAS**, this Amendment amends the Clinical Trial Agreement with an Effective Date of the day of April 4, 2016 by and among **Janssen Cilag International N.V** Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgium, represented by Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1,158 00 Prague 5 – Jinonice, Czech Republic, ID number: 27146928, TAX ID: CZ27146928 and Institution , as previously amended (hereinafter the "**Agreement**"); | **VZHLEDEM K TOMU**, že tento dodatek pozměňuje smlouvu o klinickém hodnocení s datem účinnosti dne 4. dubna 2016 mezi společností **Janssen Cilag International N.V** Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgie, zastoupenou společnosí Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice, Česká republika, IČO: 27146928, DIČ: CZ27146928 , a zdravotnickým zařízením v platném znění (dále jen „**smlouva**“); |
| **WHEREAS**, **Janssen-Cilag s.r.o.** wishes to assign all of its respective interests, rights, duties and obligations under the Agreement to Janssen; | **VZHLEDEM K TOMU, Janssen-Cilag s.r.o.** si přeje postoupit na společnost Janssen všechny své příslušné zájmy, práva, povinnosti a závazky vyplývající z této smlouvy; |
| **WHEREAS**, **Janssen Cilag International N.V** will remain the Sponsor of the Clinical Trial (hereinafter “**Regulatory** **Sponsor**”); | **VZHLEDEM K TOMU, že společnost** **Janssen Cilag International N.V** zůstane zadavatelem klinického hodnocení (dále jen „**regulační** **zadavatel**“); |
| **WHEREAS**, Regulatory Sponsor is an affiliate of Janssen; | **VZHLEDEM K TOMU**, že je regulační zadavatel přidruženou společností společnosti Janssen; |
| **WHEREAS**, Janssen has appointed CRO to procure the services under this Agreement and to provide same to Janssen; | **VZHLEDEM K TOMU**, že společnost Janssen pověřila CRO zajištěním služeb podle této smlouvy a jejich poskytování společnosti Janssen; |
| **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 | **VZHLEDEM K TOMU**, že CRO požádala zdravotnické zařízení a hlavního zkoušejícího, aby poskytovali 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 |
| **WHEREAS**, Janssen, CRO, Institution and Principal Investigator find it in their respective interests to amend the Agreement; and | **VZHLEDEM K TOMU**, že společnost Janssen, CRO, zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející mají za to, že změna smlouvy je v jejich příslušných zájmech; a |
| **WHEREAS**, Article 17.1 Miscellaneous permits the parties to amend the Agreement, or any of its exhibits by written document signed by all parties hereto. | **VZHLEDEM K TOMU**, že článek 17.1 Různé dovoluje stranám měnit smlouvu nebo jakékoli její přílohy písemným dokumentem podepsaným všemi stranami této smlouvy; |
| **WHEREAS**, the parties desire to amend the Agreement effective the date of this Amendment. | **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: | **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. 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. | 1. Tato smlouva bude postoupena ze společnosti **Janssen-Cilag s.r.o.** na společnost Janssen k datu účinnosti. Zdravotnické zařízení a hlavní zkoušející souhlasí s tím, že bude i nadále plnit veškeré povinnosti podle podmínek této smlouvy. |
| 1. All references to **Janssen-Cilag s.r.o.** in the Agreement and its respective Addendums shall be substituted with references to Janssen. | 1. Veškeré odkazy na **Janssen-Cilag s.r.o.** ve smlouvě a jejích příslušných dodatcích budou nahrazeny odkazy na společnost Janssen. |
| 1. The following shall be added to Section 1.1. Performance of Study of Agreement of the Agreement: | 1. Do části 1. Provedení Klinického hodnocení smlouvy se přidává následující text: |
| *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.* | *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 beoue na vědomí, že CRO je příjemcem služeb s DPH podle této smlouvy.* |
| 1. Janssen has delegated the following tasks to the CRO under the Agreement (this is not an exhaustive list of tasks delegated to the CRO): | 1. Společnost Janssen delegovala na CRO následující úkoly podle této smlouvy (nejedná se o vyčerpávající seznam úkolů delegovaných na CRO): |
| * Negotiating and signing clinical trial related agreements, | * sjednávání a podepisování smluv souvisejících s klinickým hodnocením, |
| * Making study payments, | * provádění plateb ve studii, |
| * Reporting of safety reports, | * podávání zpráv o bezpečnosti, |
| * Upon site request, returning study drugs, | * vrácení hodnoceného přípravku na žádost pracoviště, |
| * Making regulatory related activities as communications with authorities | * provádění regulačně orientovaných činností, například komunikace s úřady, |
| * Monitoring and managing the study. | * monitorování a řízení studie, |
| * Maintaining and Updating the Czech Republic Clinical Trial Register database. | * 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. |
|  |  |
| 1. Section 15. Notification of Agreement is hereby supplemented by the following: | 1. Část 15. Oznámení smlouvy se tímto doplňuje následujícím textem: |
| Contact 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: | PRO CRO: |
| Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Czech Republic  Attention: Medical monitor | Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00, Česká Republika  K rukám: Monitor studie |
|  |  |
| TO Janssen: | PRO Janssen: |
| JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA  reffering to: 56021927-PCR-3002 | JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC, 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560, USA  s odkazem na: 56021927-PCR-3002 |
|  |  |
| TO Institution: | PRO zdravotnické zařízení: |
| Slezská nemocnice v Opavě, p.o.  Olomoucká 470/86 Předměstí, 746 01 Opava, Czech Republic , Czech Republic | Slezská nemocnice v Opavě, p.o.  Olomoucká 470/86 Předměstí, 746 01 Opava, Česká Republika |
|  |  |
| TO Principal Investigator: | PRO hlavního zkoušejícího: |
| xxx | xxx |
|  |  |
| 1. Annex B **Section 4 g** of Payments Terms attached to the Agreement is hereby supplemented by the following: | 1. Příloha B **oddíl 4 g** Platební podmínky přiložená ke smlouvě se tímto se tímto doplňuje následujícím textem: |
| xxx | xxx |
| 1. Annex B **Section 4 g** of Payments Terms attached to the Agreement is hereby amended as follows: | 1. Příloha B **oddíl 4 g** Platební podmínky přiložená ke smlouvě se tímto mění následovně: |
|  |  |
| xxx | xxx |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| 1. 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 Agreement may be executed incounterparts, 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. | 1. 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. 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. |
|  |  |
| All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force. | Všechny ostatní podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti. |

|  |  |
| --- | --- |
| **IN WITNESS WHEREOF**, the parties hereto have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date. | **NA DŮKAZ ČEHOŽ** se smluvní strany této smlouvy tímto k datu účinnosti dohodly 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: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| **Slezská nemocnice v Opavě, p.o.**  Date / Datum: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Signature / Podpis: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| **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: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |