

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 301/2018**

uzatvorená v zmysle § 2 ods. 1 písm. a) v spojení s § 5 ods. 4 zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov a § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka (ďalej len „zmluva“)

Článok I

Zmluvné strany

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Sídlo: Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37

Štatutárny orgán:
ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Univerzita Komenského, Jesseniova lekárska fakulta

Sídlo: Malá Hora 10701/4A, 036 01 Martin

Štatutárny orgán:
dekan

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

Názov: Univerzitná nemocnica Martin

Sídlo: Kollárová 2, 036 59 Martin

Štatutárny orgán:
generálny riaditeľ

IČO: 00365327

IBAN:

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Vývoj minimálne invazívnej metódy pre liečbu lokalizovaného karcinómu prostaty**, v prioritnom okruhu a v podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2018 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2018/5-UKMT-1** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).

3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške 368 571,43 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 128 571,43 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 240 000,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).
6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
7. Hlavný riešiteľ poskytuje finančné prostriedky určené pre spoluriešiteľa na základe osobitnej zmluvy o riešení projektu, resp. zmluvy o účasti na riešení projektu, prostredníctvom ktorej je zabezpečené dodržiavanie podmienok vyplývajúcich z tejto zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijímateľ v plnom rozsahu zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú použité v súlade s touto zmluvou, podmienkami projektu a všeobecne záväznými právnym predpismi.

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.
4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy

nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.

5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Hlavný riešiteľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendárom roku realizácie projektu bude poskytnutá prislúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky

poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v čl. I tejto zmluvy v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vrátane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.

3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na výskum a vývoj si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej ďalšej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t.j. zmena celkového a podrobného rozpočtu. O akejkol'vek zmene financovania alebo neposkytnutia finančných prostriedkov zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky je hlavný riešiteľ povinný obratom informovať spoluriešiteľa, ktorý je povinný zmeny financovania akceptovať a prispôbiť sa požiadavkám zo strany riešiteľa, resp. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva SR (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Hlavný riešiteľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely priebežnej odbornej a finančnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
7. Po ukončení projektu predkladá hlavný riešiteľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely záverečnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
 - a) schválenie správ,

- b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
- c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
- d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie oponentského konania.

Lehota 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ môže byť v špecifických prípadoch predĺžená. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má hlavný riešiteľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti hlavného riešiteľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.
10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.
11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.
12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je hlavný riešiteľ povinný viesť na bežnom účte, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si hlavný riešiteľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy hlavný riešiteľ. Hlavný riešiteľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa jeho účtu s výnimkou účtovných obrátov na svojom účte, o ktorých bude hlavný riešiteľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.
13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je hlavný riešiteľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu, vrátane vrátenie nevyčerpanej dotácie spoluriešiteľa na účet poskytovateľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.
14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a hlavný riešiteľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy, vrátane finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa, spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

Článok V

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. II bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.
4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, zo strany prijímateľa v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
6. Objem kapitálových výdavkov zo strany prijímateľa nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.
7. Prijímateľ sa zaväzuje, že:
 - a) žiadne osoby uvedené v *Projektovom formulári* a v *Opisnom formulári projektu tejto zmluvy* (s výnimkou osôb financovaných z vlastných zdrojov prijímateľa) v súčasnosti nie sú, v čase predkladania projektu ani v období 6 mesiacov pred predložením projektu neboli s prijímateľom v žiadnom pracovnom pomere,
 - b) všetky údaje uvedené v tejto zmluve sú v súlade s prílohou č. 1 a s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení

niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky vyžiadané informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..

2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 kalendárnych dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Pribežná odborná a finančná správa je doručená poskytovateľovi v súlade s čl. IV bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná pribežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 357/2015 Z. z.). V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.
7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

8. Priebežné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VIII bodom 2 a 3.
9. Po ukončení projektu sa poskytovateľovi predkladá záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c)) a vykonanej kontroly.
13. Taktiež, v prípade vykonanej administratívnej finančnej kontroly, finančnej kontroly na mieste hospodárenia alebo v prípade vnútorného auditu podľa zákona č. 357/2015 Z. z. hlavným riešiteľom voči spoluriešiteľovi a zistenom neoprávnenom použití poukázaných finančných prostriedkov je hlavný riešiteľ oprávnený požadovať od spoluriešiteľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe vykonanej kontroly a následne ich poukázať na účet Ministerstva zdravotníctva uvedený v čl. I.

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:

- a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky do 20%,
- b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky o viac ako 20%,
- c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
- d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa.

V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ podľa bodu 2 pís. a) až d), ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku, je povinný informovať hlavného riešiteľa projektu. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu, pričom hlavný riešiteľ je povinný následne bezodkladne informovať o zmenách poskytovateľa, pričom záverečné zhodnotenie zmien je na poskytovateľovi.

3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky

zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.
8. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 kalendárnych dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Výlučne hlavný riešiteľ komunikuje s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.
10. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným tromi zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.
11. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
12. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve. V prípade zmien podľa bodu 11 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VIII

Správy, publicita

1. Hlavný riešiteľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá hlavný riešiteľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) na adresu poskytovateľa, uvedenú v čl. I tejto zmluvy. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou
 - kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,
 - potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiky, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. IV bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
 - správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich

- s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
- potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiky, program organizovaného sympózia,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - odovzdanie riešenia projektu,
 - odborné zhodnotenie projektu.
4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:
- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
 - čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedený v čl. I.
5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: *„Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/5-UKMT-1.“* V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: *„This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2018/5-UKMT-1“*, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.
6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Hlavný riešiteľ je povinný pripraviť finančné

vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán hlavného riešiteľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

Článok X

Sankcie

1. V prípade, že prijímateľ poruší finančnú disciplínu v zmysle § 31 ods. 1 zákona č. 523/2004 Z. z. je povinný odvieť finančné prostriedky vo výške porušenia finančnej disciplíny, penále a pokutu podľa § 31 ods. 3 až 6 zákona č. 523/ 2004 Z. z..
2. Štatutárny orgán prijímateľa je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s realizáciou projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Ak zistí, porušenia tejto zmluvy, predpisov o hospodárení s majetkom štátu, alebo porušenie finančnej disciplíny v zmysle zákona č. 523/2004 Z. z. pozastaví realizáciu platieb a bezodkladne písomne informuje o tejto skutočnosti poskytovateľa.
3. V prípade, ak prijímateľ nesplní niektorú z povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutej dotácie. Výpovedná lehota je určená na 30 kalendárnych dní a začína plynúť od prvého dňa nasledujúceho mesiaca po doručení písomného odstúpenia od zmluvy druhej zmluvnej strane,
 - b) pozastaviť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou na obdobie stanovené poskytovateľom. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov udelených poskytovateľom po doručení písomného oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o ukončení tohto pozastavenia,
 - c) ukončiť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po doručení písomného oznámenia o ukončení financovania sa považuje za neoprávnené.

Uvedené práva nadobúdajú účinnosť dňom doručenia písomného oznámenia prijímateľovi s výnimkou písm. a).

Hlavný riešiteľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 kalendárnych dní od vypovedania zmluvy (písm. a)) alebo ukončenia financovania projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c)) na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

4. V prípade neúčelného, nehospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa uvedeného v čl. I v lehote stanovenej oznámením.

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

1. Hlavný riešiteľ môže odstúpiť od zmluvy zaslaním písomnej žiadosti poskytovateľovi 60 kalendárnych dní pred dňom nadobudnutia účinnosti tejto žiadosti s uvedením dôvodov. V prípade akceptácie tejto žiadosti poskytovateľom a v súlade s bodom 2 tohto článku, poskytovateľ:
 - a) vyzve prijímateľa na realizáciu oponentského konania a ďalej sa postupuje v zmysle čl. VI bodu 2 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu,
 - b) zrealizuje fyzickú kontrolu projektu v súlade s čl. VI bodom 1 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu.
2. Pred riadnym splnením záväzkov podľa tejto zmluvy, t. j. pred skončením jej platnosti, môže poskytovateľ odstúpiť od zmluvy a hlavný riešiteľ je povinný do 30 kalendárnych dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení hlavného riešiteľa.
4. V prípade odstúpenia od zmluvy zo strany spoluriešiteľa informuje o tejto skutočnosti hlavného riešiteľa, ktorý ustanoví ďalší postup a v prípade potreby bude o tejto skutočnosti informovať hlavný riešiteľ poskytovateľa.

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení zákona č. 402/2002 Z. z., zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch v znení zákona č. 344/2004 Z. z. a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú

do súladu, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.

4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.
5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmieru.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.
8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. II bodu 5 tejto zmluvy.
4. Poskytovateľ a hlavný riešiteľ sa zaväzujú písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v čl. I tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy. V prípade akýchkoľvek zmien zo strany spoluriešiteľa je táto zmluvná strana povinná informovať hlavného riešiteľa, ktorý následne po vyhodnotení konkrétnej žiadosti informuje poskytovateľa. O zmenách zo strany poskytovateľa informuje poskytovateľ výhradne hlavného riešiteľa.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.

Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.

6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v piatich rovnocenných exemplároch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden originál zmluvy dostal do rúk spoluriešiteľa, a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
8. Neoddeliteľnou súčasťou zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (*Projektový formulár a Opisný formulár projektu*)
Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (*Celkový a podrobný rozpočet projektu*)
9. Počas realizácie projektu sa zmluvné strany riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi a ostatnými predpismi vzťahujúcimi sa k tejto zmluve, ktorými sú najmä: zákon č. 525/2010 Z. z., zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, Občiansky zákonník, zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 438/2015 Z. z., zákon č. 523/2004 Z. z., zákon č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení v neskorších predpisov, zákon o štátnom rozpočte na príslušný rozpočtový rok.
10. Poskytovateľ si vyhradzuje právo znížiť výšku dotácie z dôvodu nedostatku finančných prostriedkov v rozpočte v súvislosti s viazaním výdavkov štátneho rozpočtu, o čom písomne upovedomí hlavného riešiteľa. Úlohou hlavného riešiteľa je upozorniť na túto skutočnosť spoluriešiteľa. V takomto prípade poskytovateľ nezodpovedá prijímateľovi za vzniknuté výdavky, prípadne škody.
11. Zmluvné strany vyhlasujú, že ich spôsobilosť a voľnosť uzavrieť túto zmluvu, ako aj spôsobilosť k súvisiacim právnym úkonom nie sú žiadnym spôsobom obmedzené alebo vylúčené. Zmluvné strany si zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.
12. Prijemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v tejto zmluve, vrátane jej príloh, sú úplné, pravdivé, presné a poskytnuté dobrovoľne.

V Bratislave dňa ...

.....

ministerka zdravotníctva

poskytovateľ

V Martine dňa ...

.....

dekan

hlavný riešiteľ

V Martine dňa ...

.....

generálny riaditeľ

spoluriešiteľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/5-UKMT-1
	Project ID	
02	Názov projektu	Vývoj minimálne invazívnej metódy pre liečbu lokalizovaného karcinómu prostaty
	Project Title	Development of a minimally invasive method for the treatment of localized prostate cancer
03	Akronym projektu	MINICAPRO
	Acronym of the Project	MINICAPRO
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny 2. Personalizovaná diagnostika a liečba
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Innovative Diagnostic and Therapeutic Procedures and Personalized / Precise Medicines 2. Personalized Diagnosis and Treatment
05	Súhrnná informácia o projekte	Celkovým cieľom navrhovaných štúdií je vyvinúť novú minimálne invazívnu ohniskovú liečbu založenú na presnom cieleňom podaní ablatívneho činidla do prostatického karcinómu. Tento návrh stavia na dvoch nových technológiách: 1) využívaníu obrazovej fúzie pomocou magnetickej rezonancie - transrektálneho ultrazvuku (MRI-TRUS) a 2) poréznej ihly, ktorá namiesto tradičného jediného otvoru vstrekuje cez porézny segment 1 až 3 cm na špičke. Navrhujeme vylepšiť intraprostatický injekčný protokol vykonaním predklinických štúdií s použitím chronického psieho modelu intraprostatickej injekcie, ako aj prostaty z donorov kadaverických orgánov. Tieto údaje sa následne použijú na usmernenie pilotnej fázy I klinickej štúdie s cieľom posúdiť bezpečnosť a získať počiatočné údaje o účinnosti.
	Lay Summary	The overall objective of the proposed studies is developing a new minimally invasive focal therapies based on the precise targeted administration of the ablatant agent to prostatic carcinoma. This proposal builds on two new technologies: 1) the use of magnetic resonance imaging by transrectal ultrasound (MRI-TRUS); and 2) a porous needle that, instead of a traditional single hole, injects through a porous segment 1 to 3 cm at the tip. We propose to improve the intraprostatic injection protocol by performing preclinical studies using a chronic intraprostatic injection dog model as well as prostate donors from cadaveric organs. These data are then used to guide the pilot phase I of the clinical study to assess safety and to obtain initial efficacy data.
06	Ciele navrhovaného projektu	Špecifický cieľ 1 - Experimenty na zvieratách Špecifický cieľ č. 2 - Intropstatická injekcia v čerstvo zozbieraných prostatách od darcov mŕtveho orgánu
	Objectives of the Proposed Project	Specific Aim 1 – Animal experiments Specific Aim 2 – Intraprostatic injection in freshly harvested prostates from cadaveric organ donors

07	Začiatok riešenia projektu	11/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	12/2020
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Applicant	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	240 000,00 EUR
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	128 571,43 Eur
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	368 571,43 Eur
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
02	Skrátený názov	JLF UK
	Abbreviation	JFMED CU
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	036 01 Martin, Malá Hora 4A
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejnoprávna inštitúcia – Verejná vysoká škola
	Legal form of the Organization	Public institution – Public university

06	Sektor	Sektor vysokých škôl
	Sector	University Sector
07	Platca DPH	Áno/ Yes
	VAT Payer	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
11	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	-
	Telefón / Phone	-
	Email	-

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Profesor urológie
	Funkcion; Position	University Professor of Urology
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	Malá Hora 4A, 036 01 Martin
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	PhD.
	The highest achieved education	PhD.
06	Odborná špecializácia	Urológia
	Professional Specialisation	Urology

07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	Svihra J, Krhut J, Zachoval R, Svihrova V, Luptak J. Impact of clean intermittent catheterization on quality adjusted life years (QALYs) in spinal cord injury patients with neurogenic urinary incontinence. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2018 Jan; 37(1): 250-256. doi: 10.1002/nau.23283. [Epub ahead of print] Hagovska M, Švihra J, Buková A, Hrobacz A, Dračková D, Švihrová V, Kraus L. Prevalence of Urinary Incontinence in Females Performing High-Impact Exercises. <i>Int J Sports Med.</i> 2017 Mar;38(3):210-216. doi: 10.1055/s-0042-123045. Epub 2017 Feb 17. Rosier PF, Kirschner-Hermanns R, Svihra J, Homma Y, Wein AJ. ICS teaching module: Analysis of voiding, pressure flow analysis (basic module). <i>Neurourol Urodyn.</i> 2016 Jan;35(1):36-8. doi: 10.1002/nau.22660. Epub 2014 Sep 11. Svihrova V, Svihra J, Luptak J, Swift S, Digesu GA. Disability-adjusted life years (DALYs) in general population with pelvic organ prolapse: a study based on the prolapse quality-of-life questionnaire (P-QOL). <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2014 Nov;182:22-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.024. Epub 2014 Aug 27.
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	VEGA 1/0067/14 01/2014- Mechanisms of neurogenic lower urinary tract dysfunction - basic and clinical studies, principal investigator 2014 – 2017, 33 166 EUR <i>Autori zistili významné rozdiely medzi pacientmi s neurogenným močovým mechúrom a zdravými ľuďmi. Po aplikácii onabotulinumtoxinA do steny močového mechúra došlo k významnej redukcii neurogénnej hyperaktivity detruzora a úprava inkontinencie moču. Autori taktiež potvrdili redukcii expresie neurotrofických faktorov podľa nálezu zmien v moči. Po dlhodobom sledovaní bola zvýšená expresia neurotrofických faktorov v moči lebo účinok onabotulinumtoxinu A vymizol. Neurogénna hyperaktivita detruzora korelovala so zvýšenou expresiou neurotrofických faktorov. Neinvazívnym vyšetrením je možné v klinickej praxi odhadovať riziko výskytu neurogénnej hyperaktivity detruzora po nedostatočnej liečbe neurogénneho močového mechúra u pacientov so spinálnou léziou.</i> <i>The authors found significant differences between patients with neurogenic urinary bladder and healthy people. After onabotulinum toxin A was applied to the bladder wall, there was a significant reduction in detrusor neurogenic hyperactivity and treatment of urinary incontinence. The authors also confirmed the reduction in the expression of neurotrophic factors according to urinary changes. After long-term follow-up, urinary neurotrophic factor expression was increased because the effect of onabotulinum toxin A disappeared. Neurogenic hyperactivity of the detrusor correlated with increased expression of neurotrophic factors. By non-invasive examination, it is possible in clinical practice to estimate the risk of neurogenic hyperactivity of the detrusor after insufficient</i>

		<i>neurogenic bladder treatment in patients with spinal lesions.</i>
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	1
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	158 citácií
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.3		Základné informácie o zástupcovi zodpovedného riešiteľa
		Basic information about the representative of the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Vedúci oddelenia
	Funkcion; Position	Head of department
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	
	Telefón / Phone	
	E-mail	sdek@jfmed.uniba.sk
05	Dosiahnuté vzdelanie	PhD.
	The highest achieved education	PhD.
06	Odborná špecializácia	Urológia
	Professional Specialisation	Urology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Svihra J, Krhut J, Zachoval R, Svihrova V, Luptak J. Impact of clean intermittent catheterization on quality adjusted life years (QALYs) in spinal cord injury patients with neurogenic urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2018 Jan; 37(1): 250-256. doi: 10.1002/nau.23283. [Epub ahead of print]
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	Svihrova V, Svihra J, Luptak J, Swift S, Digesu GA. Disability-adjusted life years (DALYs) in general population with pelvic organ prolapse: a study based on the prolapse quality-of-life questionnaire (P-QOL). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Nov;182:22-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.024. Epub 2014 Aug 27.
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	VEGA 1/0067/14 01/2014- Mechanisms of neurogenic lower urinary tract dysfunction - basic and clinical studies, assoc. – coinvestigator 2014 – 2017, 33 166 EUR
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	Autori zistili významné rozdiely medzi pacientmi s neurogenným močovým mechúrom a zdravými ľuďmi. Po aplikácii onabotulinumtoxinA do steny močového mechúra došlo k významnej redukcii neurogénnej hyperaktivity detruzora a úprava inkontinencie moču. Autori taktiež potvrdili redukcii exprese neurotrofických faktorov podľa nálezu zmien v moči. Po dlhodobom sledovaní bola zvýšená expresia neurotrofických faktorov v moči

		<i>lebo účinok onabotulinumtoxinu A vymizol. Neurogénna hyperaktivita detruzora korelovala so zvýšenou expresiou neurotrofických faktorov. Neinvazívnym vyšetrením je možné v klinickej praxi odhadovať riziko výskytu neurogénnej hyperaktivity detruzora po nedostatočnej liečbe neurogénneho močového mechúra u pacientov so spinálnou léziou.</i> <i>The authors found significant differences between patients with neurogenic urinary bladder and healthy people. After onabotulinum toxin A was applied to the bladder wall, there was a significant reduction in detrusor neurogenic hyperactivity and treatment of urinary incontinence. The authors also confirmed the reduction in the expression of neurotrophic factors according to urinary changes. After long-term follow-up, urinary neurotrophic factor expression was increased because the effect of onabotulinum toxin A disappeared. Neurogenic hyperactivity of the detrusor correlated with increased expression of neurotrophic factors. By non-invasive examination, it is possible in clinical practice to estimate the risk of neurogenic hyperactivity of the detrusor after insufficient neurogenic bladder treatment in patients with spinal lesions.</i>
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	1
10	Celková citovanosť v SCI / ISI Total number of citations in SCI / ISI database	125

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách (Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)	
		Basic information about co-operative organizations (To be filled in for each organization separately)	
Spoluriešiteľská organizácia			
Cooperating organization			
01	Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Martin	
	Name of the Organization	University Hospital Martin	
02	Skrátený názov	UNM	
	Abbreviation	UHM	
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Kollárova 2 036 59 Martin	
04	IČO / Organization Identification Number	00365327	
05	Právna forma organizácie	príspevková organizácia	

	Legal form of the Organization	allowance organization
06	Sektor	zdravotníctvo
	Sector	health service
07	Platca DPH	Áno / Yes
	VAT Payer	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for reserach grant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
10	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov				
			List of Participants				
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu						
	List of staff directly involved in the Project						
Meno a priezvisko		Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname		Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
					00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
					00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
					00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
					00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
					00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín
					00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín
					00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín

				00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín
				00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
				00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
				00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
				00397865	850	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 400 hodín Rok 2020 – 400 hodín
				00397865	450	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 200 hodín Rok 2020 – 200 hodín
				00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín
				00397865	450	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 200 hodín Rok 2020 – 200 hodín
				00397865	450	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 200 hodín Rok 2020 – 200 hodín
				00397865	450	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 200 hodín Rok 2020 – 200 hodín

				00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín
				00365327	250	Rok 2018 – 50 hodín Rok 2019 – 100 hodín Rok 2020 – 100 hodín

VV-2018-P2.5		Zoznam riešiteľov	
		List of Participants	
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	2
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	400
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov	21
		Total number of the employed staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	10 750
		Total capacity of the employed staff in hours	

VV-2018-P2.6		Projektový manažér / Vedúci projektu (Kontaktná osoba, ak iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárny zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)
		Project Manager / Project Leader (Contact person, other than the principal investigator, authorized by the statutory representative to conduct the administrative management of the project on behalf of the applicant.)
01	Meno a priezvisko, Tituly / Name and Surname, Titles	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.7	Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)
	Existing Infrastructure (Please, describe the existing infrastructure, in details, by listing all the organizations involved in the project work.)
Urologická klinika JLF UK a UNM – aplikácia experimentálnej metodiky u kadaveroznych darcov podľa metodiky v animalných experimentoch vyšetrenie kadaverozneho darcu, ultrasonografia prostaty kadaverozneho darcu, aplikácia etanolu do prostaty, odber prostaty od kadaverozneho darcu, spracovanie prostaty a príprava na makroskopickú analýzu, spracovanie tkaniva a obrazovej dokumentácie rozsahu lezie v prostate, analýza výsledkov prostatických lezií Chirurgická klinika JLF UK a UNM – príprava kadaveroznych darcov, odber prostaty na spracovanie od kadaverozneho darcu Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny – príprava kadaveroznych darcov Ustav patologickej anatomie – spracovanie prostaty od kadaveroznych darcov	
Department of Urology Jessenius Faculty of Medicine Clinic and University Hospital Martin - application of experimental methodology in cadavers according to methodology in animal experiments cadaveric donors examination, prostate cadaveric donors ultrasonography, prostate ethanol application, prostate prostate removal from cadaver donor, prostate treatment and preparation for macroscopic analysis, tissue processing and imaging documentation extent of lesion in prostate, analysis of prostate lesion results Department of Surgery Jessenius Faculty of Medicine Clinic and University Hospital Martin - donation of cadavers, prostate extraction from cadavers Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine Jessenius Faculty of Medicine Clinic and University Hospital Martin – preparation of cadavers Institute of Pathological Anatomy Jessenius Faculty of Medicine Clinic and University Hospital Martin – Prostate analysis of cadaveric donors	

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU
DESCRIPTIVE PROJECT FORM

Príloha č. 3. 1. B.
Annex Nr. 3. 1. B.

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project charter
Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/5-UKMT-1
Názov projektu	Vývoj minimálne invazívnej metódy pre liečbu lokalizovaného karcinómu prostaty
Project Title	Development of a minimally invasive method for the treatment of localized prostate cancer
Akronym projektu	MINICAPRO
Acronym of the Project	MINICAPRO

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	Východisková situácia Karcinóm prostaty je najbežnejšou rakovinou mužov a druhou hlavnou príčinou úmrtia na rakovinu u mužov v USA.¹ V rokoch 1990 až 2013 sa miera výskytu a úmrtnosti tohto ochorenia v celosvetovom meradle podstatne zvýšila a vykazovala 3,2-násobné zvýšenie výskytu a 1,9-násobné zvýšenie úmrtnosti.² V súčasnosti je diagnostikovaných deväťdesiat percent prípadov rakoviny prostaty (PCa), kým ochorenie je stále lokalizované na prostatu, avšak chýbajú účinné metódy hodnotenia prognózy rakoviny prostaty, a preto sú všetci pacienti liečení radikálne, aby sa zabránilo progresii ochorenia. V súčasnosti prijaté možnosti liečby PCa s obmedzeným počtom orgánov sú obmedzené na radikálnu chirurgickú resekciu alebo radiačnú terapiu, ktoré sú spojené s vysokými nákladmi, závažnými komplikáciami a dlhodobými vedľajšími účinkami. Špecifické skupiny pacientov sú neúmerne ovplyvnené obmedzenou povahou týchto možností liečby: a) Mladí pacienti, ktorí sú diagnostikovaní v počiatočnom štádiu ochorenia. Títo pacienti majú buď možnosť terapie, ktorá zanechá niektoré celoživotné komplikácie alebo aktívne sledovanie ochorenia, ktoré nemá istotu a zahŕňa riziko progresie ochorenia; b) Pacienti, ktorí potrebujú liečbu PCa v staršom veku. Títo pacienti sú viac náchylní na nepriaznivé účinky radiačnej terapie a často trpia významnými komorbiditami, ktoré z nich robia chudobných kandidátov na chirurgickú extirpáciu. Tieto populácie potrebujú možnosti liečby, ktoré sú menej invazívne a môžu byť prispôbené individuálnemu pacientovi a jeho chorobe. V experimentoch používajúcich in vivo psie prostaty a ex vivo prostaty z darcov kadaverických orgánov sme poskytli dôkaz, že prostatická pseudokapsulka pôsobí ako bariéra difúzie intraprostatických injekcií do periprostatickej oblasti. Na základe týchto údajov predpokladáme,

		že presné ciele dodávanie činidla indukujúceho nekrózu tkaniva do rakovinej prostatickej lézie (i) bude mať za následok vyliečenie organických PCa, pričom sa eliminujú komplikácie spojené so súčasnými terapiami. Ak sa úspešne vyvinie, tento spôsob liečby umožní podanie ablačného činidla, ktoré je založené na veľkosti, tvare, umiestnení a patologickom stupni každej konkrétnej lézie. Celkovým cieľom navrhovaných štúdií je vyvinúť novú minimálne invazívnu ohniskovú liečbu založenú na presnom ciele podaní ablatívneho činidla do lézie PCa. Tento návrh stavia na dvoch novo vyvinutých technológiách: 1) využívaní obrazovej fúzie pomocou magnetickej rezonancie - transrektálneho ultrazvuku (MRI-TRUS) a 2) poréznej ihly, ktorá namiesto tradičného jediného otvoru vstrekuje cez porézy segment 1 až 3 cm na špičke. Navrhujeme vylepšiť intraprostatický injekčný protokol vykonaním predklinických štúdií s použitím chronického psieho modelu intraprostatickej injekcie, ako aj prostaty z donorov kadaverických orgánov. Tieto údaje sa následne použijú na usmernenie pilotnej fázy I klinickej štúdie s cieľom posúdiť bezpečnosť a získať počiatočné údaje o účinnosti.
	Background Situation	Carcinoma of the prostate is the most common male cancer and the second leading cause of cancer death in men in the US.¹ Between 1990 and 2013, the incidence and death rate of this disease rose substantially worldwide, showing a 3.2-fold increase in incidence and a 1.9-fold increase in mortality.² Ninety percent of prostate cancer (PCa) cases are now diagnosed while the disease is still localized to the prostate, however, we lack effective methods of assessing prostate cancer prognosis, and therefore all patients are treated radically to prevent disease progression. Currently accepted treatment options for organ-confined PCa are limited to radical surgical resection or radiation therapy, both of which are associated with high costs, serious complications, and long-term side effects. Specific patient populations are disproportionately affected by the limited nature of these treatment options: a) Young patients that are diagnosed at an early stage of the disease. These patients are either offered a therapy option that will leave some with lifelong complications, or active surveillance of the disease, which lacks certainty and involves the risk of disease progression; b) Patients who require PCa therapy at an older age. These patients are more vulnerable to the adverse effects of radiation therapy and often suffer from significant co-morbidities that make them poor candidates for surgical extirpation. These populations need treatment options that are less invasive and can be tailored to the individual patient and his disease. In experiments using in vivo canine prostates and ex vivo prostates from cadaveric organ donors, we provided evidence that the prostatic pseudocapsule acts as a barrier to the diffusion of intraprostatic injectates into the periprostatic area. <i>Based on this data, we hypothesize that accurate targeted delivery of a tissue necrosis-inducing agent into the cancerous prostatic lesion(s) will result in the cure of organ-confined PCa, while eliminating the complications associated with current therapies.</i> If successfully developed, this treatment modality will allow for the administration of an ablation agent that is based on the size, shape, location, and pathological grade of each specific lesion. The overall goal of the proposed studies is to develop a new minimally invasive focal treatment, based on precise targeted delivery of an ablative agent into the PCa lesion. <i>This proposal builds on two newly developed technologies: 1) the use of magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound (MRI-TRUS) image fusion and 2) a porous needle,</i> which injects through a 1 – 3 cm porous segment rather than a traditional single opening at the tip. We propose refining the

		intraprostatic injection protocol by performing preclinical studies using a chronic canine model of intraprostatic injection as well as prostates from cadaveric organ donors. This data will subsequently be used to guide a pilot phase I clinical trial to assess safety and obtain initial efficacy data.
B	Ciele projektu	Špecifické ciele navrhovanej štúdie sú: Špecifický cieľ 1 - Experimenty na zvieratách: Vytvoriť techniku presného nasadenia ihly, injekciu látky do prostaty a posúdenie korelácie medzi injektovaným objemom a veľkosťou nekrotického lézie v experimentoch na chronické prežívanie vykonávané na psom zvieracom modeli. Ak sa preukáže absencia extraprostatického úniku injekcie, táto štúdia poskytne údaje o bezpečnosti. Hypotéza: Intraprostatická injekcia s použitím poréznej ihly umožní presné dodávanie proteolytického činidla, 98% bezvodého etanolu (EtOH), do prostaty, pričom sa zabráni poškodeniu periprostatického tkaniva. Veľkosť poškodenia tkaniva bude úmerná objemu vstreknutého EtOH. Špecifický cieľ č. 2 - Intraprostatická injekcia v čerstvo zozbieraných prostatách od darcov mŕtveho orgánu: Vykonanie injekcie EtOH v prostatách zozbieraných od zosnulých darcov ľudských orgánov ihneď po odstránení orgánov na transplantáciu. To potvrdí injekčnú techniku u ľudskej prostaty, poskytne dodatočné bezpečnostné informácie a poskytne úvodné údaje o účinnosti. Hypotéza: Intraprostatické injekcie vykonané v čerstvo zozbieraných ľudských prostatách potvrdia, že EtOH vstreknutý pomocou mikroporéznej ihly bude mať za následok nekrotické lézie úmerné injektovanému objemu. Tieto injekcie tiež nepreukazujú žiadne extraprostatické presakovanie alebo príznaky zmeny fibromuskulového pásika na povrchu prostaty, čím sa vytvorí 6 mm bezpečnostná medzera medzi okrajom porézneho segmentu a bodom, kde ihla prepichne vonkajší okraj fibromuskulárnej prostatickej pseudokapsuly je zachovaná.
	Objectives of the Project	Specific aims of the proposed study are: Specific Aim 1 – Animal experiments: Develop a technique for accurate needle deployment, injection of the substance into the prostate, and assess the correlation between the injected volume and the size of the necrotic lesion in chronic survival experiments performed in a canine animal model. By showing absence of extraprostatic leak of the injectate, this study will provide safety data. <i>Hypothesis:</i> Intraprostatic injection using a porous needle will allow for precise delivery of a proteolytic agent, 98% anhydrous ethanol (EtOH), into the prostate while avoiding periprostatic tissue injury. The size of the tissue lesion will be proportionate to the volume of EtOH injected. Specific Aim 2 – Intraprostatic injection in freshly harvested prostates from cadaveric organ donors: Perform EtOH injection in prostates harvested from deceased human organ donors immediately after removal of organs for transplant. This will validate the injection technique in human prostates, provide additional safety information, and give initial efficacy data. <i>Hypothesis:</i> Intraprostatic injections performed in freshly harvested human prostates will confirm that EtOH injected using the microporous needle will result in necrotic lesions proportionate to the injected volume. These injections will also demonstrate no extraprostatic leak or signs of alteration of the fibromuscular band on the surface of the prostate, providing a 6 mm safety margin between the edge of the porous segment and point where the needle pierces the outer edge of the fibromuscular prostatic pseudocapsule is maintained.

C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	V súčasnosti prijaté možnosti liečby PCa s obmedzeným počtom orgánov sú obmedzené na radikálnu chirurgickú resekciu alebo radiačnú terapiu, ktoré sú spojené s vysokými nákladmi, závažnými komplikáciami a dlhodobými vedľajšími účinkami. Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny 2. Personalizovaná diagnostika a liečba
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	The currently accepted options for treating PCA with a limited number of organs are limited to radical surgical resection or radiation therapy, which are associated with high costs, serious complications and long-term side effects. Innovative Diagnostic and Therapeutic Procedures and Personalized / Precise Medicines 2. Personalized Diagnosis and Treatment
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Špecifické skupiny pacientov sú neúmerne ovplyvnené obmedzenou povahou týchto možností liečby: a) Mladí pacienti, ktorí sú diagnostikovaní v počiatočnom štádiu ochorenia. Títo pacienti majú buď možnosť terapie, ktorá zanechá niektoré celoživotné komplikácie alebo aktívne sledovanie ochorenia, ktoré nemá istotu a zahŕňa riziko progresie ochorenia; b) Pacienti, ktorí potrebujú liečbu PCa v staršom veku. Títo pacienti sú viac náchylní na nepriaznivé účinky radiačnej terapie a často trpia významnými komorbiditami, ktoré z nich robia chudobných kandidátov na chirurgickú extirpáciu. Tieto populácie potrebujú možnosti liečby, ktoré sú menej invazívne a môžu byť prispôbené individuálnemu pacientovi a jeho chorobe.
	Potential impact of your results for the clinical practice	Specific patient groups are disproportionately affected by the limited nature of these treatment options: a) Young patients who are diagnosed in the early stages of the disease. These patients either have the option of therapy that leaves some life-long complications or active monitoring of the disease that is unsafe and includes the risk of progression of the disease; b) Patients in need of elderly PCA treatment. These patients are more susceptible to the adverse effects of radiation therapy and often suffer from significant comorbidities that make them poor candidates for surgical extirpation. These populations need treatment options that are less invasive and can be tailored to the individual patient and his / her illness.
E	Vedecko-technologická excelentnosť	Navrhovaná štúdia vychádza z predchádzajúceho translačného výskumu financovaného NIH, ktorý sa uskutočnil na University of Vermont, ktorý sa zaoberá intraprostatickou difúziou s použitím poréznej ihly a na klinických skúškach skúmajúcich použitie intraprostatickej injekcie etanolu na liečbu BPH. Vychádza tiež z inovatívnej práce v oblasti biológie rakoviny prostaty, zobrazovania prostaty a cielenej biopsie prostaty pomocou fúzie MRI-TRUS konzultantom Dr. Bacom. Význam jeho práce v tejto oblasti uznala Európska asociácia urológie (EAU) pozvaním poskytnúť kľúčovú poznámku na tému MRI pri detekcii klinicky významných PCa a charakterizácii indexových lézií na výročnom stretnutí EAU v roku 2015, Jeho rukopis "Randomizovaná kontrolovaná štúdia na posúdenie a porovnanie výsledkov dvojradrovej biopsie prostaty vedenej fúzovanou magnetickou rezonanciou a transrektálnymi ultrazvukovými obrazmi a tradičnou 12-jadrovou systematickou biopsiou" získala ocenenie Najlepšia publikácia roku 2016 z časopisu European Urology. Etanol bol už desaťročia používaný na intralesionálnu liečbu rakoviny pečene. Od roku 1999 sa injekcia intraprostatického etanolu prostredníctvom štandardnej ihly použila na liečbu BPH. Naša skupina uverejnila množstvo originálnych predklinických štúdií, v ktorých sa

		vyvíjal protokol na intraprostatickú injekciu a štúdium intraprostatickej difúzie etanolu. Dr. Mark Plante, spoluautor na tomto grante, bol vedúcim výskumným pracovníkom multicentrickej klinickej štúdie v USA, vyšetrujúci na európskej multicentrickej štúdii a poradca pre viaceré ďalšie klinické skúšky hodnotiace intraprostatické vstrekovanie etanolu pri liečbe BPH. Od roku 2012 hodnotíme použitie intraprostatickej injekcie pomocou mikroporéznej ihly na lepšiu kontrolu distribúcie na zlepšenie účinnosti a bezpečnosť. Naše skúsenosti s liečbou BPH budú doplnené odbornými znalosťami Dr. Baco, odborníkom na MRI-TRUS fúzu biopsiu orientovanú na prostatu. Úspešné spojenie Cieľa 1 a 2 študijných koncových bodov poskytuje základ v ďalšom vývoji etanolu a iných terapeutických látok v klinických štúdiách ako ohniskovej terapie PCa. Takýto úspech môže potenciálne viesť k širšiemu rozsahu terapií pre PCa so zlepšenou účinnosťou a zníženými vedľajšími účinkami. Tým sa zníži zaťaženie terapie PCa na pacienta a výsledkom budú výrazné úspory v systémoch zdravotnej starostlivosti, a to na národnej aj celosvetovej úrovni. Predchádzajúci výskum vykonávaný žiadateľmi viedol k nasledujúcim poznatkom: Intraprostatická difúzia: V štúdiách uskutočnených in vivo s použitím psieho zvieracieho modelu sme ukázali: 1) Intraprostatická injekcia absolútneho etanolu má za následok koagulačnú nekrózu a následnú úplnú abláciu prostatického tkaniva. 2) Fibromuskulárne puzdro na povrchu prostaty pôsobí ako bariéra, ktorá zastavuje difúziu etanolu do periprostatickej oblasti. 3) Intraprostatická injekcia použitím štandardnej ihly s dutým jadrom je spojená s rôznym množstvom spätného toku pozdĺž ihlového traktu a nekonzistentným objemom etanolu zadržaným v prostate. 4) Injekcia s poréznu ihlou výrazne zlepšuje intraprostatickú difúziu a zabráňuje spätnému toku a úniku pozdĺž ihlového traktu. Zobrazenie PCa: 1) Cílené biopsie vedené počítačovou fúziou obrazu môžu spoľahlivo identifikovať indexový nádor v 95% prípadov, čo znamená, že injekčná terapia by mohla dosiahnuť podobne vysokú presnosť v zameraní indexovej lézie pomocou EtOH na jej abláciu. Tieto poznatky poskytujú základ pre navrhnuté štúdie, ktorých cieľom je vyvinúť presne cílenú injekciu cytotoxického činidla do indexovej lézie s cieľom liečenia alebo kontroly progresie PCa. Konštrukcia mikroporéznej ihly bola dokončená, testovaná a je pripravená na použitie u ľudí. Aby sa tento postup rozvinul do bezpečnej a účinnej liečby, navrhovaná štúdia používa komplexný postupný experimentálny projekt pozostávajúci z predklinických experimentov v psom modeli a donorov ľudského tkaniva. Predklinické testovanie použije in vivo intraprostatickú injekciu v psích modeloch na potvrdenie hĺbky poréznej časti ihly v prostate, ktorá zaručuje absenciu extraprostatickej netesnosti. Táto štúdia tiež určuje koreláciu medzi injektovaným objemom a rozsahom nekrotickej oblasti a odozvou hostiteľského tkaniva na EtOH. Testovanie injekčného postupu pomocou injekcie EtOH v prostatických bunkách čerstvo zozbieraných z donorov kadaverických orgánov pomôže pri vývoji optimálnej techniky intraprostatickej injekcie do oblastí ľudskej prostaty, ktoré sú najčastejšie ovplyvňované PCa, a vyhodnotí difúzne charakteristiky injekcie v ľudskej prostate. Ihly s pórovitými segmentmi > 1 cm sú zvyčajne nemožné testovať v špičkách kvôli malej veľkosti ich
--	--	--

	Scientific and Technological Excellence	prostaty. Cieľom kadaverickej skúšky bude preto ďalej definovať rozdiel v difúzii tkaniva a rozsahu nekrotického poškodenia ihličiek s rôznymi dĺžkami porézneho segment. Výsledky budú podkladom pre klinické skúšanie u pacientov s karcinómom prostaty. The proposed study builds on previous NIH funded translational research conducted at the University of Vermont that addresses intraprostatic diffusion using a porous needle, and on clinical trials investigating the use of intraprostatic ethanol injection for the treatment of BPH. It also builds on innovative work in the field of prostate cancer biology, prostate imaging, and targeted prostate biopsies using MRI-TRUS fusion by consultant Dr. Baco. The significance of his work in this field has been recognized by the European Association of Urology (EAU) by invitation to give a key note address on the topic of MRI in detection of clinically significant PCa and characterization of index lesions at the 2015 EAU Annual Meeting. His manuscript "A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy" received the Best Publication of the Year 2016 award from the journal European Urology. Ethanol has been used for intralesional treatment of liver cancer for decades. Since 1999, intraprostatic ethanol injection via a standard needle has been used to treat BPH. Our group published a number of original preclinical studies developing a protocol for intraprostatic injection and studying intraprostatic ethanol diffusion. Dr. Mark Plante, co-investigator on this grant, was the lead investigator of a multicenter US clinical trial, co-principal investigator on a European multicenter trial and an advisor for multiple other clinical trials evaluating intraprostatic ethanol injection in treatment of BPH. Since 2012, we have been evaluating the use of intraprostatic injection using a microporous needle to better control distribution for improved efficacy and safety. Our experience with treatment of BPH will be complemented by the expertise of Dr. Baco, expert in MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy. Successfully meeting Aims 1 and 2 of the study endpoints will provide the basis for further development of ethanol and other therapeutics in clinical trials as a focal therapy of PCa. Such success will potentially lead to a broader range of therapies for PCa with improved efficacy and reduced side effects. This will decrease the burden of PCa therapy on the patient and result in a significant savings for health care systems, both nationally and worldwide. Previous research performed by applicants led to the following knowledge: Intraprostatic diffusion: In studies performed in vivo using a canine animal model, we showed: 1) Intraprostatic injection of absolute ethanol results in coagulative necrosis and subsequent complete ablation of prostatic tissue. 2) The fibromuscular sheath on the surface of the prostate acts as a barrier stopping the diffusion of ethanol into the periprostatic area. 3) Intraprostatic injection using a standard hollow core needle is associated with varying amounts of backflow along the needle tract and inconsistent volume of ethanol retained in the prostate. 4) Injection with a porous needle significantly improves intraprostatic diffusion and prevents backflow and leak along
--	--	--

		the needle tract. Imaging of PCa: 1) Targeted biopsies guided by computer-assisted image fusion can reliably identify the index tumor in 95% of cases, which means that the injection therapy could reach a similarly high level of accuracy in targeting the index lesion with EtOH for its ablation. This knowledge provides a basis for the proposed studies, which aim to develop precise targeted injection of a cytotoxic agent into the index lesion with the goal of treating or controlling progression of PCa. The design of the microporous needle has been finalized, tested, and is ready for human use. In order to develop this procedure into a safe and effective treatment modality, the proposed study employs a comprehensive, stepwise experimental design consisting of preclinical experiments in a canine model and cadaveric tissue donors, followed by a pilot clinical trial. The preclinical testing will use in vivo intraprostatic injection in canine models to confirm the depth of the porous section of the needle within the prostate that guarantees the absence of extraprostatic leak. This study will also determine the correlation between the injected volume and the extent of the necrotic area and the host tissue response to EtOH. Testing the injection procedure by performing EtOH injection in prostates freshly harvested from cadaveric organ donors will assist in the development of the optimal technique for intraprostatic injection into the areas of the human prostate most frequently affected by PCa and assess the diffusion characteristics of the injectate within human prostates. The needles with porous segments >1 cm are generally impossible to test in canines due to the small size of their prostates. The goal of the cadaveric trial will therefore be to further define the difference in tissue diffusion and extent of the necrotic lesion for needles with different lengths of the porous segment. Upon obtaining the safety data, we will conduct a small pilot clinical trial to obtain safety and initial efficacy clinical data.
F	Inovatívnosť projektu	1. Metodologická inovácia Študovať dizajn. Za predpokladu, že použitie presnej, účinnej a bezpečnej metódy na cielenú intraprostatickú injekciu, nedávno nadobudnuté vedomosti a novo vyvinuté technológie tvoria silný teoretický základ pre hypotézu, že terapia presne zameraná na ohniskovú léziu rakoviny sa ukáže ako účinná pri kontrole progresie ochorenia, zatiaľ čo sa obmedzia oslabujúce komplikácie a dlhodobé vedľajšie účinky spojené s v súčasnosti dostupnými liečebnými procedúrami. Tento návrh využíva postupný návrh štúdie, ktorý reaguje na toto oznámenie o programe 1) s cieľom vyvinúť cielené zameranie lieku na liečbu, ktorá sa riadi a monitoruje prostredníctvom neinvazívneho zobrazovania, 2) optimalizácia miestneho dodania a poskytnutie mikroanatomického dôkazu presnosti poskytovania lieku, 3) vývoj dodávky na báze ihly / katétra a 4) vyhodnotenie biodistribúcie. Okrem toho využíva grantový model s viacerými PI, pričom noví spoluovládajú výskumu a výskumníci v rannom štádiu využívajú jedinečnú expertízu medzinárodného tímu odborníkov. Introprostatická injekcia u donorov kadaverických orgánov: Podľa našich vedomostí sme prvý, kto používa tento experimentálny návrh na štúdium nových terapií ochorenia prostaty. Veríme, že to umožní čo najpresnejšie zobrazenie liečby u pacientov s PCA. Je to klinicky aplikovateľné, pretože: 1) umožní vykonať injekcie do rôznych zón prostaty, čím sa testuje bezpečnosť a 2) bude testovať účinnosť (lézie

		koagulačnej nekrózy budú presne vymedzené na celých úsekoch prostaty). Ako sme ukázali v našej predchádzajúcej štúdii, injekcia etanolu do čerstvo zozbieranej ľudskej prostaty ukáže účinky tkaniva odzrkadľujúce normálne klinické scenáre. 2. Klinická inovácia Všetky predtým študované fokálne terapie používajú fyzikálne metódy ablácie prostaty - teplo alebo chlad. Navrhujeme vyvinúť chemickú abláciu PCa tkaniva založenú na injekcii. <i>Navrhované štúdium budú prvé, ktoré sa zameriavajú na cieľnú presnú intraprostatickú injekciu malých objemov etanolu do prostaty s cieľom liečby PSA s medziproduktovým rizikom.</i> Po úplnom vývoji by bol tento postup technicky podobný biopsii prostaty, riadenej prostou TRUS, metódu, ktorú prijala veľká časť praktických urológov. Ako už bolo preukázané v štúdiách hodnotiacich intraprostatickú injekciu pri liečbe BPH, tento postup by sa mohol uskutočniť na ambulantnej klinickej ordinácii pod intravenóznou sedáciou, čo by malo za následok úspory pre pacientov, ako aj pre systém zdravotnej starostlivosti. Ďalšie úspory by vyplynuli zo zníženia komplikácií. Multifokalita PCa bola hlásená až u 87% vzoriek radikálnej prostatektómie. Vzhľadom na minimálnu invazívnosť, ak sa preukázala bezpečnosť, tento postup mohol byť opakovane vykonávaný s ohľadom na multifokálnu povahu PCa. V navrhovanej klinickej štúdii sa použije cieľná intraprostatická injekcia u pacientov s PCa, ktorí kvôli komorbidite nie sú kandidátmi na celotelovú liečbu orgánov alebo ktorí odmietajú radikálnu prostatektómiu / rádioterapiu v dôsledku závažnosti vedľajších účinkov.
	The Project Innovation	1. Methodological Innovation Study Design. Provided the use of an accurate, efficacious and safe method for targeted intraprostatic injection, recently acquired knowledge and newly developed technology form a strong theoretical basis for the hypothesis that <i>a therapy precisely targeted to the focal cancer lesion would prove effective in controlling disease progression, while limiting the debilitating complications and long-term side effects associated with currently available curative treatments.</i> This proposal uses a stepwise study design, which responds to this Program Announcement by 1) aiming to develop a focal targeted drug delivery guided and monitored through noninvasive imaging, 2) optimizing the local delivery and provide microanatomical proof of the accuracy of the drug delivery, 3) developing a needle/catheter-based delivery, and 4) evaluating bio distribution. Additionally, it takes advantage of a multi-PI grant model, with co-PIs being new and early stage investigators, while leveraging the unique expertise of an international team of experts. <i>Intraprostatic injection in cadaveric organ donors:</i> To our knowledge, we are the first to use this experimental design to study new therapies of prostate disease. We believe that it will allow for the most accurate representation of treatment in PCa patients. It is clinically applicable, because: 1) it will allow us to perform injections into different zones of the prostate thereby testing the safety, and 2) it will test efficacy (the lesions of coagulative necrosis will be precisely delineated on the whole mount sections of the prostate). As shown in our previous study, injection of ethanol into freshly harvested human prostate will show tissue effects reflecting normal clinical scenarios. 2. Clinical Innovation All previously studied focal therapies, use physical methods of prostate tissue ablation - heat or cold. We propose to develop injection-based

		chemical ablation of PCa tissue. <i>The proposed studies will be the first to focus on targeted precise intraprostatic injection of small volumes of ethanol into the prostate with a goal of treating organ confined intermediate risk PCa.</i> Once fully developed, this procedure would be technically similar to TRUS guided prostate biopsy, a method adopted by a large proportion of practicing urologists. As already demonstrated in trials evaluating the intraprostatic injection in the treatment of BPH, this procedure could be performed in an outpatient clinic setting under intravenous sedation, resulting in savings to both patients and the health care system. Further savings would result from the reduction in complications. Multifocality of PCa has been reported in up to 87% of the radical prostatectomy specimens. Due to its minimal invasiveness, if proven safe, this procedure could be performed repeatedly, addressing the multifocal nature of PCa. The proposed clinical trial will use targeted intraprostatic injection in PCa patients who, due to co-morbidities, are not candidates for whole organ therapy or who refuse radical prostatectomy/radiation therapy due to the severity of the side effects.
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	Cieľ 1: Experimenty na zvieratách Použitím chronických pokusov in vivo v modeli psieho zvieraťa budeme ďalej rozvíjať techniku presného nasadenia ihly do prostaty. Tento experiment sa zameria na bezpečnosť postupu, konkrétne na zabezpečenie neprítomnosti extraprostatickej netesnosti. Ako sekundárny koncový ukazovateľ zhodnotíme koreláciu medzi injektovaným objemom a veľkosťou výslednej nekrotickej lézie. Odozva hostiteľského tkaniva na EtOH bude podrobne charakterizovaná. Hypotéza: Intropstatická injekcia s použitím mikroporéznej ihly umožní presné dodávanie proteolytického činidla, EtOH, do prostaty, pričom sa predídzie akémukoľvek extraprostatickému poškodeniu tkaniva. Veľkosť lézie tkaniva bude úmerná objemu vstreknutého EtOHu a zápalové zmeny budú obmedzené na oblasť infúziou EtOH. Cieľom tejto predklinickej štúdie na zvieratách in vivo, ktorá sa uskutoční na Katedre patológie a biomedicínskeho laboratória na Univerzite v južnom Dánsku, je testovať postup injekcie v prípade psieho zvieračieho modelu na: A) vyvinúť protokol na zavedenie intraprostatickej ihly, aby nedochádzalo k žiadnemu extraprostatickému úniku látky; B) potvrdiť, že sa nevyskytnú žiadne významné lokálne alebo systémové nežiaduce udalosti; C) posúdiť koreláciu medzi injektovaným objemom a veľkosťou nekrotického lézie; D) štúdia dlhodobých lokálnych a systémových účinkov intraprostatickej injekcie EtOH. V navrhovanej štúdii sa psy rozdelia do štyroch skupín po dvoch a na zavedenie 0,5, 1, 1,5 a 2 ml EtOH sa použijú katétre s dĺžkou vlákna 1 cm. Štyri injekcie sa vykonajú s každým objemom. Vzhľadom na anatomickejšiu polohu prostaty psov a jej pohyblivosť bude potrebné vykonať injekciu priamou vizuálnou kontrolou. To si vyžaduje laparotómiu a nasadenie ihly do prostaty rovnobežne s jej povrchom. Prostaty sa odstránia jeden a štyri týždne po injekcii. Po 24-hodinovej fixácii s 10% neutrálnym pufrovaným formalínom sa prostaty rozdelia kolmo na os močovodu. Cytotoxické účinky EtOH sa vyhodnotia na celých úsekoch s použitím H & E farbenia. Pozornosť sa bude venovať okrajom nekrotických lézií. V našich predchádzajúcich štúdiách sme zistili, že lézie sú dobre vymedzené. Toto pozorovanie bude ďalej potvrdené použitím špecifického farbenia na kolagén, aby sa ďalej charakterizovala účinok fibromuskulárnych pseudokapsulových a

		imunohistochemických techník na vyhodnotenie zápalových reakcií hostiteľského tkaniva. Tieto lézie sa potom rekonštruujú v 3D nasledujúcim spôsobom: sklenené šmýkačky s úsekmi tkaniva prostaty s veľkosťou 3 µm rozmiestnenými v rozmedzí 4 mm od seba budú vyrobené z každej prostatickej stupnice v priečnom reze. Stereomikroskop MZ6 vybavený fotoaparátom DFC280 (Leica Microsystems, Heerbrugg, Švajčiarsko) sa použije na premenu histologických snímok na digitálne obrázky. Obrázky budú analyzované patológom, ktorý bude sledovať lézie v aplikácii Photoshop CS4 s čiarou na obrazovke. Použitím stereologického softvéru Stereo Investigator 9.14.5 (Microbrightfield Bioscience, Williston, Vermont) potom vypočítame objem celej prostaty, ako aj objemy jednotlivých lézií pomocou sondy Steve Investigator Cavalieri Estimator. Použitím digitálnych obrázkov vo Stereo Investigator sa zostavené obrázky rekonštruujú na analýzu tvaru a objemu lézie. Po dokončení tejto štúdie vytvoríme tabuľku korelujúcu objem a tvar lézie s dĺžkou a objemom vlákna vstrekaného etanolu. Cieľ 2: Introprostatická injekcia v čerstvo zozbieraných prostatických bunkách od darcov orgánov: Vykonanie injekcie EtOH v prostatickej oblasti odobratej od darcov orgánov hneď po odstránení orgánov na transplantáciu. To potvrdí injekčnú techniku u ľudskej prostaty, poskytne dodatočné bezpečnostné informácie a poskytne úvodné údaje o účinnosti. Histologická analýza celých úsekov upínania určuje difúzny vzor a koreláciu medzi objemom injekcie a veľkosťou lézie. Hypotéza: Introprostatické injekcie vykonané v čerstvo zozbieraných ľudských prostatách potvrdia, že malé objemy EtOH injikované pomocou mikroporéznej ihly budú mať za následok vznik lézií koagulačnej nekrózy s objemom úmerným objemu injekcie. Nevytvorí sa žiadna extraprostatická netesnosť alebo príznaky zmeny prostatickej kapsuly za predpokladu, že sa medzi pórovitým segmentom a prostatickým povrchom zachová 6 mm bezpečnostná medzera.
	Work Activities (activities and time schedule)	Aim 1: Animal experiments. Using chronic in vivo experiments in canine animal model, we will further develop a technique for accurate needle deployment into the prostate. This experiment will address the safety of the procedure, specifically ensuring absence of extraprostatic leak. As a secondary endpoint, we will assess the correlation between the injected volume and the size of the resulting necrotic lesion. The host tissue response to EtOH will be characterized in detail. Hypothesis: Intraprostatic injection using a microporous needle will allow for precise delivery of a proteolytic agent, EtOH, into the prostate while avoiding any extraprostatic tissue injury. The size of tissue lesion will be proportionate to the volume of EtOH injected and the inflammatory changes will be limited to the area infused by EtOH. The goal of this in vivo preclinical animal study, which will be performed at the Department of Pathology and Biomedical Laboratory, University of Southern Denmark, is to test the injection procedure in a canine animal model to: A) Develop a protocol for intraprostatic needle deployment avoiding any extraprostatic leak of the agent; B) Confirm that no significant local or systemic adverse events develop; C) Assess the correlation between the injected volume and size of the necrotic lesion; D) Study the long-term local and systemic effects of the intraprostatic EtOH injection. In the proposed study, the canines will be divided into four groups of

		two, and catheters with a fiber length of 1 cm will be used for injection of 0.5, 1, 1.5 and 2 mL of EtOH. Four injections will be performed with each volume. Due to anatomical location of canine prostates and its mobility, it will be necessary to perform the injection under direct visual control. This requires laparotomy and needle deployment into the prostate parallel to its surface. The prostates will be removed one and four weeks following the injection. After 24-hour fixation with 10% neutral buffered formalin, the prostates will be sectioned perpendicular to the urethral axis. The cytotoxic effects of EtOH will be evaluated on whole mount sections, using H&E staining. Close attention will be given to the margins of the necrotic lesions. In our previous studies we observed that the lesions are well demarcated. This observation will be further confirmed using specific staining for collagen to further characterize the effect of the fibromuscular pseudocapsule and immunohistochemistry techniques to evaluate the inflammatory responses of the host tissue. The lesions will then be reconstructed in 3D as follows: glass slides with 3 µm prostate tissue sections spaced 4 mm apart will be made from each step-sectioned prostate. An MZ6 stereomicroscope fitted with a DFC280 camera (Leica Microsystems, Heerbrugg, Switzerland) will be used to convert histology slides into digital images. Images will be analyzed by a pathologist who will trace the lesions in Photoshop CS4 with a line marker on the screen. Using the stereology software Stereo Investigator 9.14.5 (Microbrightfield Bioscience, Williston, Vermont) we will then calculate the volume of the entire prostate, as well as the volumes of individual lesions, using the Stereo Investigator Cavalieri Estimator probe. Using the digital images in Stereo Investigator, the stacked images will be reconstructed for analysis of the shape and volume of the lesion. At the completion of this study we will generate a table correlating the volume and shape of the lesion with the fiber length and volume of injected ethanol. Aim 2: Intraprostatic injection in freshly harvested prostates from organ donors: Perform EtOH injection in prostates harvested from cadaveric organ donors immediately after removal of organs for transplant. This will validate the injection technique in human prostates, provide additional safety information, and give initial efficacy data. The histological analysis of whole mount sections will determine the diffusion pattern and correlation between the injection volume and lesion size. <i>Hypothesis:</i> Intraprostatic injections performed in freshly harvested human prostates will confirm that small volumes of EtOH injected using the microporous needle will result in creation of lesions of coagulative necrosis with a volume proportionate to the injected volume. No extraprostatic leak or signs of prostatic capsule alteration will develop provided the 6 mm safety margin is maintained between the porous segment and the prostatic surface.
H	Výsledky projektu	Intropstatická injekcia u donorov kadaverických orgánov: Podľa našich vedomostí sme prvý, kto používa tento experimentálny návrh na štúdium nových terapií ochorenia prostaty. Veríme, že to umožní čo najpresnejšie zobrazenie liečby u pacientov s PCA. Je to klinicky aplikovateľné, pretože: 1) umožní vykonať injekcie do rôznych zón prostaty, čím sa testuje bezpečnosť a 2) bude testovať účinnosť (lézie koagulačnej nekrózy budú presne vymedzené na celých úsekoch prostaty). Ako sme ukázali v našej predchádzajúcej štúdii, injekcia etanolu do čerstvo zozbieranej ľudskej prostaty ukáže účinky tkaniva odzrkadľujúce normálne klinické scenáre.
	Project Results	Intraprostatic injection in cadaveric organ donors: To our knowledge, we are the first to use this experimental design to study new therapies of prostate disease. We believe that it will allow for the most accurate

		representation of treatment in PCa patients. It is clinically applicable, because: 1) it will allow us to perform injections into different zones of the prostate thereby testing the safety, and 2) it will test efficacy (the lesions of coagulative necrosis will be precisely delineated on the whole mount sections of the prostate). As shown in our previous study, injection of ethanol into freshly harvested human prostate will show tissue effects reflecting normal clinical scenarios.
I	Prínosy projektu	Introprostatické injekcie vykonané v čerstvo zozbieraných ľudských prostatách potvrdia, že malé objemy EtOH injikované pomocou mikroporéznej ihly budú mať za následok vznik lézií koagulačnej nekrózy s objemom úmerným objemu injekcie. Nevytvorí sa žiadna extraprostatická netesnosť alebo príznaky zmeny prostatickej kapsuly za predpokladu, že sa medzi pórovitým segmentom a prostatickým povrchom zachová 6 mm bezpečnostná medzera.
	Project Benefits	Intraprostatic injections performed in freshly harvested human prostates will confirm that small volumes of EtOH injected using the microporous needle will result in creation of lesions of coagulative necrosis with a volume proportionate to the injected volume. No extraprostatic leak or signs of prostatic capsule alteration will develop provided the 6 mm safety margin is maintained between the porous segment and the prostatic surface.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	0
	Other Projects implemented in this area	0
K	Analýza rizík	Nedostatočný počet kadaveroznych darcov mužského
	Risk Analysis	Insufficient number of cadaveric male donors
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	nie
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	no
M	Informovanosť	Tento návrh je postavený na dvoch nových technológiách: 1) využívaní obrazovej fúzie pomocou magnetickej rezonancie - transrektálneho ultrazvuku (MRI-TRUS) a 2) poréznej ihly, ktorá namiesto tradičného jediného otvoru vstrekuje cez porézny segment 1 až 3 cm na špičke. Navrhujeme vylepšiť intraprostatický injekčný protokol vykonaním predklinických štúdií s použitím chronického psieho modelu intraprostatickej injekcie, ako aj prostaty z donorov kadaverických orgánov. Výsledky práce budú publikované pre urológov, radiológov, onkológov a patológov.
	Awareness	This proposal is based on two new technologies: 1) the use of magnetic resonance imaging - transrectal ultrasound (MRI-TRUS); and 2) a porous needle, which instead of a traditional single aperture injects through a porous segment 1 to 3 cm at the tip. We propose to improve the intraprostatic injection protocol by performing preclinical studies using a chronical intraprostatic injection dog model as well as prostate donors from cadaveric organs. The results of the work will be published for urologists, radiologists, oncologists and pathologists.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	Projekt bude v prípade schválenia podpory a pred samotnou realizáciou predložený na schválenie Etickej komisie JLF UK v Martine. Relevantný doklad o schválení bude následne predložený ako súčasť 1. priebežnej správy projektu. Zo skúseností z minulosti a v súvislosti s podobnými projektmi má tento projekt dobré výhliadky na schválenie etickou komisiou.
Anglická verzia / English version:	The project will be submitted for approval to the JFM CU Ethical Commission in Martin in the case of approval of the financial support and prior to its actual implementation. The relevant approval document will be submitted as part of the 1st progress report of the project. From past experience and related projects, this project has a good prospects for approval by the ethics committee.

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2.

Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/5-UKMT-1	Žiadateľ / Applicant	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine/ Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
Názov projektu / Project title	Vývoj minimálne invazívnej metódy pre liečbu lokalizovaného karcinómu prostaty/Development of a minimally invasive method for the treatment of localized prostate cancer	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	MINICAPRO	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Položky ekonomickej klasifikácie, ktoré tabuľka rozpočtu nezahrňa a sú pre financovanie Vášho projektu nevyhnutné môžete doplniť, prípadne tie, ktoré nie sú potrebné pre financovanie projektu môžete odstrániť.

[illegible]

632 001	Energie / Energy	2 800,00 €	2 800,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	7 000,00 €	7 000,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	7 000,00 €	7 000,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.
633	Materiál / Material												
633 006	Všeobecný materiál / General material	6 500,00 €	6 500,00 €	0,00 €	Špeciálne aplikačné ihly (500 EUR x 13 kadaverov) / Special application needles (500 EUR x 13 cadaver)	57 700,00 €	57 700,00 €	0,00 €	Špeciálne aplikačné ihly (500 EUR x 13 kadaverov); spotrebný a navigačný materiál pre ultrasonografické vyšetrenie kadaverozného darcu prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); vysokokoncentrovaný etanol 96 % (25 EUR x 20 kadaverov); spotrebný materiál na transfer a prípravu a fixáciu a farbenie a spracovanie makropreparátov prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); spotrebný materiál na prípravu kadaverozného darcu a odber prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); administratívny materiál (spoločne 2000 EUR); špeciálny software s aktualizáciou na spracovanie výsledkov makrorezov prostaty (1300 EUR x 3 aktualizácie); prenosná výpočtová technika so softverom a tlačiarňou na spracovanie výsledkov makrorezov prostaty (1000 EUR x 5 kusov); knižný a edukačný materiál včítane elektronickej verzie (spoločne 800 EUR). / Special application needles (500 EUR x 13 cadaver); consumables and navigational material for ultrasonographic Cadaverosis prostate donor (650 EUR x 20 cadaver); high-concentrated ethanol 96% (25 EUR x 20 cadavers); consumables for transfer and preparation and fixation and coloring and processing of prostate macropreparations (650 EUR x 20 cadavers); consumables for cadaveris donor preparation and prostate withdrawal (650 EUR x 20 cadaver); administrative material (2000 EUR); special software with update for processing of prostate macropreparation (1300 EUR x 3 updates); notebook computers with software and printer for processing of results of prostate macropreparation (1000 EUR x 5 pieces); books and educational material including an electronic version (summary 800 EUR).	57 000,00 €	57 000,00 €	0,00 €	Špeciálne aplikačné ihly (500 EUR x 13 cadaver); spotrebný a navigačný materiál pre ultrasonografické vyšetrenie kadaverozného darcu prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); vysokokoncentrovaný etanol 96 % (25 EUR x 20 kadaverov); spotrebný materiál na transfer a prípravu a fixáciu a farbenie a spracovanie makropreparátov prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); spotrebný materiál na prípravu kadaverozného darcu a odber prostaty (650 EUR x 20 kadaverov); administratívny materiál (spoločne 2000 EUR); knižný a edukačný materiál včítane elektronickej verzie (spoločne 9000 EUR). / Special application needles (500 EUR x 13 cadaver); consumables and navigational material for ultrasonographic Cadaverosis prostate donor (650 EUR x 20 cadaver); high-concentrated ethanol 96% (25 EUR x 20 cadavers); consumables for transfer and preparation and fixation and coloring and processing of prostate macropreparations (650 EUR x 20 cadavers); consumables for cadaveris donor preparation and prostate withdrawal (650 EUR x 20 cadaver); administrative material (2000 EUR); books and educational material including an electronic version (summary 9000 EUR).
637	Služby / Services												
637 004	Všeobecné služby / Universal services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		5 000,00 €	5 000,00 €	0,00 €	Ide o poplatky za publikácie (open acces)/These are fees for publications (open access)	5 000,00 €	5 000,00 €	0,00 €	Ide o poplatky za publikácie (open acces)/These are fees for publications (open access)
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures												
713 004	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment	72 000,00 €	72 000,00 €	0,00 €	Ide o nákup ultrazvukového prístroja na fúziu biopsie prostaty / It's about buying a prostate fusion biopsy ultrasonic device	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	81 300,00 €	81 300,00 €	0,00 €		79 700,00 €	79 700,00 €	0,00 €		79 000,00 €	79 000,00 €	0,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	91 237,20 €	81 300,00 €	9 937,20 €		139 017,12 €	79 700,00 €	59 317,12 €		138 317,11 €	79 000,00 €	59 317,11 €	

INFO:

Z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom možno použiť na zabezpečenie služieb maximálne 20 %

Z dotácie poskytovateľa možno použiť na režijné náklady maximálne 7 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom

Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.