

DODATEK Č. 3 KE SMLouvĚ O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ AMENDMENT NO. 3 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

Klinické hodnocení: CA209-915

„Randomizovaná studie fáze III hodnotící adjuvantní imunoterapii nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem oproti monoterapii nivolumabem u pacientů po kompletní resekci melanomu stádia IIIb/c/d nebo stádia IV“

uzavřené dne 25. dubna 2017, ve znění dodatku č. 1 ze dne 16. listopadu 2017 a ve znění dodatku č. 2 ze dne 13. června 2018, dále jen „**smlouva**“.

xxx

xxx

xxx

xxx

dále jen „**zkoušející**“

a

Masarykův onkologický ústav

Zastoupený

prof. MUDr. Markem Svobodou, Ph.D., ředitelem

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Česká republika

IČO: 00209805

DIČ: CZ00209805

dále jen „**zhotovitel**“

a

Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chaussée de la Hulpe 185

1170 Brusel

Belgie

DIČ: BE415033504

dále jen „**zadavatel**“,

společně dále také jako „**smluvní strany**“ a jednotlivě jako „**smluvní strana**“,

uzavírají podle § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, ve znění pozdějších předpisů tento dodatek (dále jen „**dodatek**“) ke smlouvě.

1) Smluvní strany se dohodly na změně čl. XIII, odst. 1 smlouvy, jehož původní znění se ruší a který nadále zní takto:

1) Smluvní strany se dohodly, že příjemcem odměny za provádění klinického hodnocení je zhotovitel. Odměna zkoušejícího za provádění klinického hodnocení bude zkoušejícímu uhrazena zhotovitelem v souladu s jeho vnitřními předpisy. Zadavatel se zavazuje prostřednictvím společnosti BMS ČR uhradit zhotoviteli za provádění klinického hodnocení, tj. za návštěvy, vyšetření a další služby poskytnuté na základě této smlouvy, odměnu v souladu s přílohou č. 1 této smlouvy. Smluvní strany

Clinical Trial: CA209-915

„A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma“

Executed on 25 April 2017 as amended by Amendment no. 1 dated 16 November 2017 and as amended by Amendment no. 2 dated 13 June 2018, hereinafter „**Agreement**“.

xxx

xxx

xxx

xxx

hereinafter „**Investigator**“

and

Masarykův onkologický ústav

Represented by

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D., CSc., Director

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Czech Republic

Identification No.: 00209805

Tax Identification No.: CZ00209805

hereinafter „**Institution**“

and

Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chaussée de la Hulpe 185

1170 Brussels

Belgium

Tax Identification No.: BE415033504

hereinafter „**Sponsor**“,

Hereinafter referred to jointly as „**Parties**“ and individually as „**Party**“,

conclude, pursuant to Sec. 1746 (2) of Act No. 89/2012 Coll., Civil Code, as amended, this amendment („**Amendment**“) to the Agreement.

1) The Parties have agreed to amend Article XIII (1) of the Agreement, the original text of which is repealed, and which shall continue to read as follows:

1) The Parties agreed that payee of the payments for Clinical Trial conduct is the Institution. The Investigator's remuneration for Clinical Trial conduct will be paid by the Institution to the Investigator in accordance with its internal regulations. The Sponsor undertakes, through BMS CR, to pay to the Institution for Clinical Trial conduct, i.e., for visits, examinations and other services provided based on this Agreement, the remuneration according to Exhibit 1 of this Agreement. The Parties

berou na vědomí, že předpokládané celkové finanční plnění bude 4 900 000 Kč bez DPH.

Odměna za provádění klinického hodnocení bude hrazena čtvrtletně, vždy za návštěvy, vyšetření a další služby poskytnuté v příslušném kalendářním čtvrtletí. V případě, že bude ukončen nábor subjektů hodnocení a následně všechny subjekty hodnocení, které podepsaly informovaný souhlas, buď ukončí účast v klinickém hodnocení, nebo zahájí sledování pro přežití, což bude zhotoviteli písemně oznámeno, dojde s účinností od prvního dne kalendářního čtvrtletí následujícího po písemném oznámení dle předchozí věty ke změně frekvence plateb a odměna za provádění klinického hodnocení bude hrazena v 6měsíčních intervalech, tzn. za období 1. 4. – 30. 9. a 1. 10. – 31. 3. příslušného kalendářního roku.

Zadavatel je povinen zaslat zhotoviteli po ukončení kalendářního čtvrtletí/výše uvedeného 6měsíčního intervalu podklady pro výpočet odměny. V návaznosti na tyto podklady vystaví zhotovitel fakturu.

Podklady pro výpočet odměny musí zahrnovat položkové vyúčtování všech návštěv, vyšetření a dalších služeb provedených v příslušném kalendářním čtvrtletí/výše uvedeného 6měsíčního intervalu. Vyúčtování musí být provedeno zvlášť pro každý subjekt hodnocení, který musí být označen svým číslem. U každého subjektu hodnocení musí být uvedeno, jaké návštěvy či vyšetření absolvoval a rovněž ocenění těchto návštěv a vyšetření v souladu s Přílohou č. 1 této smlouvy. Byly-li poskytnuty nějaké další služby, musejí být tyto v položkovém vyúčtování rovněž uvedeny spolu s oceněním dle rozpočtu uvedeným v Příloze č. 1 této smlouvy.

V případě, že zadavatel nezašle zhotoviteli podklady pro výpočet odměny ve lhůtě 14 dnů ode dne ukončení kalendářního čtvrtletí/výše uvedeného 6měsíčního intervalu, je zhotovitel oprávněn vystavit fakturu za všechny návštěvy, vyšetření a další služby provedené v rámci klinického hodnocení v příslušném kalendářním čtvrtletí/výše uvedeného 6měsíčního intervalu.

V případě, že zhotovitel zjistí, že jsou v podkladech pro výpočet odměny jakékoli nedostatky, tyto oznámí bez zbytečného odkladu zadavateli, který je povinen je bezodkladně odstranit. Má-li zadavatel zato, že v podkladech žádné nedostatky nejsou, je povinen toto sdělit zhotoviteli. Smluvní strany jsou následně povinny si navzájem poskytnout součinnost nezbytnou k odstranění případných rozporů. Neposkytnutí součinnosti se považuje za podstatné porušení této smlouvy.

Neodstraní-li zadavatel nedostatky v podkladech pro výpočet odměny ani ve lhůtě 5 dnů ode dne oznámení dle předchozího odstavce, nebo v téže lhůtě nesdělí zhotoviteli, že v podkladech žádné nedostatky nespaturuje, je zhotovitel oprávněn vystavit fakturu za všechny návštěvy, vyšetření a další služby provedené dle zhotovitele v příslušném

acknowledge that the expected total financial commitment shall be 4 900 000 CZK not including VAT.

The remuneration for Clinical Trial conduct will be paid quarterly, every time for visits, examinations and other services provided in respective calendar quarter. If recruitment of Clinical Trial Subjects is terminated and all Clinical Trial Subjects, who have signed the informed consent, either terminate their participation in the Clinical Trial or start survival follow-up, which shall be notified to the Institution in writing, the frequency of payments will change with the effective date being the first day of the calendar quarter following the written notification referred to in the previous sentence and the remuneration for Clinical Trial conduct will be paid at 6-month intervals, ie for the period of 1. 4. - 30. 9. and 1. 10. - 31. 3. of the relevant calendar year.

Upon end of a calendar quarter/above stated 6-month interval, the Sponsor is obligated to send the Institution materials for the remuneration calculation. Based on these materials, the Institution issues an invoice.

The remuneration calculation materials must include itemized listing of all visits, examinations and other services performed within the respective quarter/above stated 6-month interval. The calculation must be performed separately for each Clinical Trial Subject which has to be indicated by a number. For each Clinical Trial Subject there must be stated which visits or examinations and also pricing of these visits and examinations according to Exhibit 1 of this Agreement. In case any other services were provided, they must also be listed in itemized calculation with pricing according to the budget stated in Exhibit 1 of this Agreement.

In case the Sponsor does not send the remuneration calculation materials to the Institution in term of 14 days from the date of calendar quarter/above stated 6-month interval end, the Institution is entitled to issue an invoice for all visits, examinations and other services performed within the Clinical Trial in respective calendar quarter/above stated 6-month interval.

In case the Institution finds out that there is any deficiency in the remuneration calculation materials, the Institution shall notify the Sponsor without undue delay who is obligated to remove it immediately. If the Sponsor believes that there is no deficiency in the materials, the Sponsor undertakes to inform the Institution. The Parties are subsequently obligated to provide mutual assistance necessary to remove possible discrepancies. Not providing the assistance is considered a substantial breach of this Agreement.

If the Sponsor does not remove the deficiency in remuneration calculation materials in term of 5 days from the date of notification pursuant to the previous part or does not inform the Institution in the same period that the Sponsor does not consider

kalendářním čtvrtletí/výše uvedeného 6měsíčního intervalu.

Závěrečná platba bude uhrazena poté, co zadavatel obdrží všechny řádně vyplněné a zkoušejícím schválené záznamy subjektů hodnocení a nepoužitý hodnocený léčivý přípravek a zkoušející řádně vyplní a předloží všechny formuláře a inventarizační dokumenty požadované zadavatelem, které dokládají doručení, vydání, použití a navrácení hodnoceného léčivého přípravku, zodpoví dotazy ke studijním datům a dokončí provedení klinického hodnocení v souladu s touto smlouvou a protokolem klinického hodnocení.

Odměna je splatná vždy ve lhůtě 30 dnů ode dne vystavení faktury.

Smluvní strany se dohodly, že ke všem cenám uvedeným v této smlouvě bude připočítána DPH ve výši dle právních předpisů účinných ke dni uskutečnění zdanitelného plnění, která bude s těmito rovněž uhrazena.

Odměna uhrazená na základě této smlouvy zahrnuje odměnu zhotoviteli za splnění veškerých úkolů popsaných v této smlouvě a jejích přílohách, zejména pak za případný nákup či pronájem produktů či zařízení použitých v rámci plnění takového úkolu, jakož i úhradu nákladů za provedení laboratorních a jiných vyšetření požadovaných protokolem klinického hodnocení, úhradu nákladů souvisejících s poskytnutím kopií dokumentů dle čl. IV odst. 7 písm. f), úhradu nákladů lékárny, včetně nákladů na zajištění likvidace prázdných nebo poloprázdných obalů hodnocených léčivých přípravků a na nakládání s vratnými obaly, které slouží k přepravě léčivých přípravků do místa hodnocení a úhradu administrativních nákladů spojených s prováděním klinického hodnocení, a to včetně nákladů na archivaci dokumentace vztahující se k tomuto klinickému hodnocení.

Dohodnutá cena dále zahrnuje odměnu náležející zkoušejícímu a členům studijního týmu a dalším zaměstnancům zhotovitele podílejícím se na provádění klinického hodnocení.

Veškerá ujednání, platby, odměny, bonusy a další finanční podmínky účasti osob, které se podílejí na provádění klinického hodnocení podle této smlouvy a jejichž odměna je součástí ceny dle přílohy č. 1, jsou výhradně záležitostí zhotovitele a těchto osob. Zhotovitel je odpovědný za to, že všem těmto osobám za jejich činnost poskytne plnění přiměřené jejich účasti na klinickém hodnocení.

Smluvní strany se dále dohodly na změně čl. V odst. a. Přílohy č. 1 smlouvy, jehož původní znění se ruší a které nadále zní takto:

- a. Smluvní strany se dohodly, že zadavatel uhradí zhotoviteli cenu ve výši xxx Kč za úkony související se zahájením klinického hodnocení (start-up fáze). Tato cena je splatná na základě faktury vystavené zhotovitelem po uzavření této smlouvy, a to ve lhůtě 30 dnů ode dne vystavení faktury.

Smluvní strany se dále dohodly, že zadavatel uhradí

any deficiency in the materials, the Institution is entitled to issue an invoice for all visits, examinations and other services performed in the Institution's opinion in respective calendar half-year. The final payment will be made after the Sponsor has received all fully completed and approved by the Investigator Case Report Forms and any unused Investigational Medicinal Product, provided that the Investigator duly completes and submits all forms and stocktaking documents as required by the Sponsor, which evidence the delivery, issuance, use and return of the Investigational Medicinal Product, answers study data queries and concludes the conduct of the Clinical Trial in accordance with this Agreement and the Clinical Trial Protocol.

The payment is due within 30 days from the date of the invoice.

The Parties agreed that to all prices stated in this Agreement a VAT will be added, in rate according to legal regulations effective as of the date of taxable event realization, which will be paid together with those prices.

The remuneration paid based on this Agreement includes remuneration for the Institution for performance of all tasks as described in this Agreement and its Exhibits, including without limitation, for any purchase or lease of products or facilities used in performing such task, as well as compensation for costs of conducting any laboratory and other examinations as required by the Clinical Trial Protocol, compensation for costs related to the provision of the copies of documents as per Article IV (7) (f), reimbursement of the costs of the pharmacy, including costs of liquidating empty or half-empty containers with Investigational Medicinal Products and of handling recyclable containers serving for the transport of medicinal products to the Clinical Trial Site, as well as reimbursement of any administrative costs connected with the conduct of the Clinical Trial, including costs of archiving documents relating to this Clinical Trial.

The agreed price further includes remuneration for the Investigator and members of the Study Team and other employees of the Institution participating in the conduct of the Clinical Trial.

All arrangements, payments, remuneration, bonuses and other financial terms of the participation of the persons involved in the conduct of the Clinical Trial pursuant to this Agreement, whose remuneration is part of the price as per Exhibit 1, are the sole responsibility of the Institution and these persons. The Institution is responsible for providing all these persons, for their activities, with performance adequate to their involvement in the Clinical Trial.

The Parties have further agreed to amend Article V (a) of Exhibit 1 of the Agreement, the original text of which is repealed, and which shall continue to read as follows:

- a. The Parties agreed that the Sponsor shall pay the price of xxx CZK to the Institution for acts in

zhotoviteli částku ve výši xxx Kč, která slouží k pokrytí administrativních úkonů spojených s uzavřením případného dodatku k této smlouvě. Tato částka je splatná na základě faktury vystavené zhotovitelem po uzavření takového dodatku, a to ve lhůtě 30 dnů ode dne vystavení faktury.

connection with commencement of the Clinical Trial (start-up phase). This price is due based on invoice issued by the Institution upon this Agreement execution, in term of 30 days from the date of invoice issue.

The Parties further agreed that the Sponsor shall pay the price of xxx CZK to the Institution, which serves to cover the administrative acts connected with the conclusion of a possible Amendment to this Agreement. This amount is due based on invoice issued by the Institution upon such Amendment execution, in term of 30 days from the date of invoice issue.

2) Veškerá ostatní ustanovení původní smlouvy zůstávají v platnosti.

2) All other provisions of the Agreement shall remain in full force and effect.

3) Smluvní strany se dohodly, že tento dodatek nabývá platnosti dnem podpisu poslední smluvní stranou a účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv.

3) The Parties agreed that this Amendment becomes valid on the date of its execution by the last Party and effective upon publishing at the Registry of Agreements.

4) Tento dodatek je vyhotoven ve třech stejnopisech, každá smluvní strana obdrží jedno vyhotovení. Tento dodatek je vyhotoven v českém a anglickém jazyce a v případě jakéhokoli sporu je právně závazné české znění tohoto dodatku.

4) This Amendment is made in three counterparts, with each Party receiving one counterpart. This Amendment is made in Czech and English languages and, in the event of any dispute, the Czech language version of this Amendment shall be legally binding.

5) Smluvní strany prohlašují, že tento dodatek ke smlouvě je projevem jejich určité, vážné a svobodné vůle, na důkaz čeho tento dodatek potvrzují svými vlastnoručními podpisy.

5) The Parties represent that this Amendment to the Agreement expresses their definite, serious and free will, in witness whereof they attach their signatures to this Amendment.

V Brně dne / Brno, date

21. 1. 2020

Zkoušející / Investigator:

xxx

V Brně dne / Brno, date

21. 1. 2020

Za zhotovitele / On behalf of Institution:

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

ředitel / Director

Masarykův onkologický ústav

V Praze dne / Prague, date

2. 1. 2020

Za zadavatele / On behalf of Sponsor:

xxx

Bristol-Myers Squibb International Corporation