

SMLOUVA O DODÁNÍ NEREGISTROVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU NLP-0123

Masarykova univerzita

sídlo: Žerotínovo náměstí, 617/9, 601 77 Brno
jednající: prof. MUDr. Martinem Barešem, Ph.D.,
děkanem Lékařské fakulty
na adrese Kamenice 5, 625 00 Brno-Bohunice
IČ: 00216224
DIČ: CZ00216224

(dále jen „LF MU“)

a

Fakultní nemocnice Brno

sídlo: Jihlavská 20, 625 00 Brno
jednající: MUDr. Romanem Krausem, MBA, ředitelem
IČ: 65269705
DIČ: CZ65269705
bankovní spojení: [REDACTED]
[REDACTED]

(dále jen „FN Brno“)

Smlouva odběr./dodav. č. 110210024/19
Č. zakázky 8354
Č. činnosti 8200
Č. FÚ 0001
Datum 27.5.2019, Podpis [REDACTED]

I. Předmět a účel smlouvy

- LF MU je výrobcem léčivých přípravků na základě povolení k výrobě Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 24. 11. 2006 č. 17692/2/INS/2006, certifikát SVP sp. zn. sukls175473/2015 ze dne 1. 3. 2016
- LF MU vyrábí inovativní a zatím neregistrovaný léčivý přípravek „nádorová vakcína na bázi dendritických buněk“ (dále jen Léčivo), který je v současné době zkoušen v klinickém hodnocení číslo protokolu KDO_DC1311 – EudraCT číslo 2014-003388-39 (dále jen „Studie“). FN Brno je seznámeno s veškerými skutečностями a podmínkami spojenými s realizací Studie, na něž tato smlouva odkazuje.
- LF MU se na základě této smlouvy zavazuje vyrobit Léčivo pro jednoho pacienta určeného FN Brno.
- Smluvní strany prohlašují, že jsou si vědomy, že Léčivo není registrováno jako Léčivý přípravek u SÚKL.
- Účelem a předmětem smlouvy je úprava dodávek Léčiva pro konkrétního pacienta FN Brno, který není zařazen do Studie a kterému má FN Brno v úmyslu lék podat jako přípravek pro moderní terapie ve smyslu § 8 odst. 3 písm. b) bodu 2. zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech (dále jen jako „zákon o léčivech“). Totožnost pacienta nebude LF MU známa. Veškeré dokumenty, podklady a materiály budou označeny kódovým označením dle bodu 6 tohoto odstavce.
- Identifikace pacienta, pro jehož potřeby je Léčivo určeno, bude vytvořena a vedena FN Brno. Tímto se myslí vytvoření a vedení jednoznačné a nezaměnitelné převodní matice kódování pro

daného pacienta, který bude ve FN Brno veden pod některým z kódů: ID pacienta (=nemocniční číslo), číslo šarže mimo klinické hodnocení (NLP-01YY), kde YY je pořadové číslo pacienta tak, jak bylo rozhodnuto FN Brno o vyrobení Léčiva mimo Studii. FN Brno bude o přiděleném čísle šarže mimo klinické hodnocení (NLP-01YY) informovat LF MU formou vyplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*, a to před zahájením přípravy kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně nebo leukaferézy.

7. Veškerá vzájemná komunikace smluvních stran od pokynu k zahájení výroby Léčiva, průběžných informací o stavu výroby Léčiva až po ukončení samotné aplikace vyrobeného Léčiva bude probíhat analogicky totožně se Studií.

II. Výroba Léčiva

1. Léčivo je vyráběno v souladu se zákonem o léčivech a zásadami správné výrobní praxe.
2. Léčivo bude vyrobeno podle aktuálně schválené verze Investigational Medicinal Product Dossier (výrobní protokol) klinického hodnocení: EudraCT number 2014-003388-39, číslo protokolu KDO_DC1311, na základě kterého jsou vypracovány vnitřní postupy LF MU pro výrobu Léčiva.
3. Léčivo je protinádorovou vakcínou, která obsahuje dendritické buňky produkující cytokin interleukin-12. Dendritické buňky jsou v průběhu kultivace naloženy směsí nádorových antigenů ve formě lyzátu autologních nádorových buněk pacienta. Specifikace Léčiva je součástí *Technického dodatku* – přílohy 1.
4. Žádost k zahájení výroby zašle FN Brno LF MU prostřednictvím skenu vyplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*, jež tvoří přílohu č. 2 této Smlouvy, spolu s důvodem nezařazení pacienta do Studie a s návrhem termínu provedení operace pacienta na emailovou adresu [REDACTED] a v kopii [REDACTED] a to alespoň 2 dny před zamýšleným termínem operace. LF MU není povinna navrhanému termínu vyhovět, a to výhradně z personálních důvodů nebo z důvodu vytíženosti výrobní kapacity LF MU v daném termínu. V případě shody na termínu operace pacienta informuje FN Brno o dohodnutém termínu prostřednictvím příslušných emailových adres všechny kontaktní osoby uvedené v čl. VI této smlouvy.
5. FN Brno provede odběr kritického materiálu (nádorové tkáně a leukaferetického produktu) po dohodě a potvrzení termínu s LF MU podle čl. II. odst. 4 této smlouvy.
6. Specifikace nádorové tkáně jsou součástí *Technického dodatku*, jež tvoří přílohu č. 1 této Smlouvy. Odebraná nádorová tkáň bude Lékařské fakultě MU histopatologicky potvrzena jako nativní nádorová tkáň (emailem odpovědné osobě LF MU v provozních záležitostech), a to před zahájením elutriace.
7. Specifikace leukaferetického produktu jsou shodné se specifikacemi jako ve Studií. Jsou součástí *Technického dodatku*.
8. Alespoň jeden den před termínem operace stanoveného dle čl. II odst. 4 této Smlouvy LF MU dodá připravený odběrový set nádorové tkáně na expedici Transfúzního a Tkáňového oddělení FN Brno, spolu s ním dodá LF MU štítky „číslo šarže mimo klinické hodnocení“ pro značení související dokumentace.
9. V den operace zašle FN Brno výsledky sérologického vyšetření pacienta na emailovou adresu kontaktní osoby LF MU, bez výsledků sérologického vyšetření nebude zahájeno zpracování nádorové tkáně.
10. Odběr nádorové tkáně a transport do LF MU bude proveden stejně jako pro Studii.
11. LF MU zpracuje nádorovou tkáň a vyrobí nádorový lyzát do 3 dnů od operace.
12. Připravený nádorový lyzát bude uchován ve skladovacích prostorech LF MU (Kryobanka ILBIT) až do dalšího použití při výrobě Léčiva.
13. Rozhodnutí o možnosti použití nádorového lyzátu pro výrobu Léčiva bude provedeno do 30 dnů od operace. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno prostřednictvím skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zaslaného na email indikujícího lékaře.

14. Harmonogram výroby Léčiva a jednotlivé dílčí kroky při přípravě materiálu jsou dále obsaženy v *Technickém dodatku*.
15. V den leukaferetického odběru dodá FN Brno výsledky sérologického vyšetření pacienta (email), bez výsledků sérologického vyšetření nebude zahájeno zpracování leukaferetického produktu.
16. LF MU zpracuje leukaferetický produkt (=elutriace) do 24 hodin od ukončení leukaferézy.
17. Výroba Léčiva bude zahájena ihned po zpracování leukaferetického produktu (elutriaci).
18. Sklizení a zamražení Léčiva bude provedeno po 6 dnech kultivace a maturace monocytů v dendritické buňky.
19. Připravené dávky Léčiva budou uchovávány v parách tekutého dusíku v teplotně monitorované Dewarově nádobě v budově A3 LF MU (Kryobanka ILBIT).
20. Informace o ukončení výroby Léčiva, s přehledem množství připravených dávek Léčiva, bude provedena do 3 dnů od ukončení výroby. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno formou skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zasláno na email indikujícího lékaře.
21. Kontrola kvality Léčiva bude provedena v plném rozsahu do 40 dnů od odběru leukaferetického produktu, tj. budou ověřeny všechny znaky a vlastnosti Léčiva dané specifikacemi.
22. Rozhodnutí o certifikaci vyrobené šarže Léčiva a její uvolnění k použití (aplikaci) bude výhradně v zodpovědnosti a kompetenci kvalifikované osoby LF MU.
23. Informace o předání Léčiva k aplikaci, s přehledem množství připravených dávek Léčiva určených k aplikaci, bude provedena do 3 dnů od rozhodnutí kvalifikované osoby. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno formou skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zasláno na email indikujícího lékaře.
24. Překážkou pro zahájení výroby Léčiva nebo aplikaci Léčiva je
 - a. odebraná nádorová tkáň není prokázána a doložena histopatologickou zprávou (= nádorový lyzát bude vyroben, nebude zahájena elutriace a následná výroba Léčiva)
 - b. není vyroben nádorový lyzát v dostatečném množství (= nepodařilo se vyrobit z objektivních důvodů)
 - c. leukaferetický produkt neobsahuje dostatečné množství monocytů
 - d. vyrobené Léčivo neobsahuje dostatečné množství dendritických buněk
 - e. Překážkou pro propuštění k aplikaci Léčiva ze strany LF MU je nedostatečná kvalita Léčiva, při níž nesplnilo požadované specifikace.V případě překážky pro zahájení výroby léčiva má LF MU i FN Brno právo od smlouvy jednostranně odstoupit od počátku.

III. Výše dodávky a balení Léčiva

1. Bude vyrobeno nejméně 8 a nejvíce 42 dávek Léčiva, z toho 1-35 dávek bude určených k aplikaci ve FN Brno, 7 dávek Léčiva bude ponecháno LF MU pro kontrolní účely. 1 dávka Léčiva bude obsahovat 1-5 milionů dendritických buněk ve 100 µl kryokonzervačního média. Skutečný počet vyrobených dávek nelze předem předvídat a závisí na objektivních okolnostech.
2. Veškerá záznamová dokumentace výroby Léčiva bude shodná se záznamovou dokumentací vytvořenou v rámci Studie, a to včetně případných budoucích změn vyplývajících z probíhajícího klinického hodnocení, s výjimkou záznamové dokumentace o registraci subjektu klinického hodnocení do klinického hodnocení, o průběžném informování jednotlivých kroků výroby a rozhodnutí o propuštění Léčiva do klinického hodnocení. Tyto informace budou upraveny a sdíleny smluvními stranami formou „*Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*“, jež tvoří přílohu č. 2 této smlouvy. Seznam hlavní předpisové a záznamové dokumentace je součástí *Technického dodatku – přílohy 1*.
3. Vyrobené Léčivo bude skladováno v parách tekutého dusíku, v teplotně monitorované Dewarově nádobě v prostorech LF MU (Kryobanka ILBIT), a to po celou dobu probíhající aplikace pacienta.

4. S Léčivem nebude nijak manipulováno, až do času vydání k přepravě k aplikaci odpovědnou osobou LF MU.
5. Každá dávka bude jednoznačně identifikovatelná – značená během výroby samolepicím štítkem pro značení kryozkumavek při extrémně nízkých teplotách.
6. Štítek pro označení dávek bude obsahovat především číslo šarže Léčiva a pořadové označení dávky Léčiva určené k aplikaci, datum výroby (zamražení) a identifikace že se jedná o Léčivo připravované pro jiné účely než pro účely Studie.
 - a. vzor pro značení:

NLP-01YY-DB01 01.01.2019

7. Příbalová informace bude sepsána ve formuláři „Značení neregistrovaného léčivého přípravku“, jenž tvoří přílohu č. 3 této smlouvy.
8. Primární obal každé dávky Léčiva bude kryozkumavka, značená štítkem dle čl. III. odst. 3 a 4 této smlouvy.
9. Pro přepravu bude Léčivo vloženo do uzavíratelného PVC sáčku, který bude vložen do dalšího PVC sáčku.
10. PVC sáček s Léčivem bude vložen mezi vrstvy suchého ledu (alespoň 3 kg) do transportního boxu FN Brno.

IV. Přeprava materiálu pro výrobu Léčiva a přeprava Léčiva

1. Odběrová místa kritického materiálu pro výrobu Léčiva (nádorová tkáň nebo leukaferetický produkt) budou shodná se schválenými odběrovými místy pro Studii.
2. Uvolnění k použití kritického materiálu (nádorová tkáň nebo leukaferetický produkt) bude probíhat stejnou formou a cestou jako uvolnění kritického materiálu pro Studii.
3. Dopravu kritického materiálu pro výrobu Léčiva do místa výroby Léčiva (ACIU, budova A3 Univerzitního kampusu Bohunice, Kamenice 5, 625 00 Brno) bude zajišťovat FN Brno na vlastní náklady. Za předání kritického materiálu pro výrobu Léčiva se považuje okamžik podpisu Předávacího protokolu dle *Technického dodatku*.
4. Kritický materiál (nádorová tkáň) pro výrobu Léčiva bude dodán do 3 dnů od operace do místa výroby Léčiva.
5. Kritický materiál (leukaferetický produkt) bude předán do 2 hodin od ukončení separace do místa výroby.
6. Pokyn k přípravě a výdeji Léčiva k aplikaci ze strany FN Brno bude učiněn písemně (e-mail) alespoň 3 pracovní dny před dnem samotné aplikace. V den aplikace bude potvrzeno telefonicky z FN Brno do LF MU.
7. Po telefonickém potvrzení aplikace bude Léčivo odpovědnou osobou LF MU připraveno do transportního termoboxu Fakultní nemocnice Brno a bude připravena předávací a doprovodná dokumentace (*Předávací protokol, Analytický certifikát, Značení neregistrovaného léčivého přípravku*).
8. Přeprava Léčiva bude probíhat v transportních boxech FN Brno. LF MU připraví a vydá Léčivo k přepravě řidiči Oddělení dopravy FN Brno, a to v budově A3.
9. Předání k přepravě Léčiva do místa aplikace je podmíněno podpisem *Předávacího protokolu* dle *Technického dodatku*.
10. Přeprava Léčiva bude hrazena FN Brno.
11. LF MU je zodpovědná za skladování a za výdej Léčiva k přepravě. Za provedení přepravy a dodání do místa aplikace je zodpovědná FN Brno.

V. Likvidace Léčiva

1. Likvidace vydaného Léčiva bude probíhat ve FN Brno (na náklady FN Brno), likvidace nevydaného Léčiva bude probíhat v LF MU (na náklady LF MU) a v souladu se zákonem o léčivech a souvisejících předpisech.
2. V případě udělení informovaného souhlasu pacienta s využitím biologického materiálu pro výzkumné účely, za likvidaci zbylého biologického materiálu a/nebo Léčiva je zodpovědná LF MU.
3. V případě neudělení informovaného souhlasu pacienta s využitím biologického materiálu pro výzkumné účely, za likvidaci zbylého biologického materiálu a/nebo Léčiva je zodpovědná FN Brno. FN Brno vydá písemný pokyn LF MU k likvidaci do 60 dnů od přijetí informace o nevyrobení Léčiva (nebo nádorového lyzátu) nebo od ukončení aplikace Léčiva pacientovi.
4. Pokud by došlo ke znehodnocení vydaného Léčiva k přepravě (po převzetí a po podpisu *Předávacího protokolu* k přepravě do místa aplikace dle č. IV odst. 8 této Smlouvy), za jeho likvidaci je zodpovědná FN Brno.

VI. Kontaktní údaje odpovědných osob

1. Smluvní strany se dohodly, že v otázkách komunikace a realizace výroby Léčiva, jenž neznamená změnu či dodatek této smlouvy, jsou za LF MU a FN Brno oprávněny jednat tyto osoby:

Odpovědné osoby pověřené jednáním v záležitostech dodávky Léčiva za FN Brno:

Odpovědné osoby pověřené jednáním v záležitostech dodávky Léčiva za LF MU:

Ošetřující lékař, jež rozhoduje o podání Léčiva:

VII. Pojištění, odpovědnost a hlášení nežádoucích účinků

1. FN Brno odpovídá za splnění povinností vůči SUKL vyplývajících poskytovateli zdravotních služeb z použití inovativního léčebního přípravku, zejména povinností dle §8 odst. 5 zákona o léčivech.
2. FN Brno odpovídá za zajištění informovaného souhlasu pacienta.
3. Smluvní strany berou na vědomí, že pojištění zadavatele a zkoušejících klinického hodnocení pro Studii se nevztahuje na výrobu a podání Léčiva dle této smlouvy.
4. LF MU Brno nese odpovědnost výhradně za svá případná pochybení v procesu výroby léčivého přípravku. Rozhodnutí o tom, zda pacientovi lék podat, a realizace zdravotní péče náleží zcela do kompetencí FN Brno.
5. Bez ohledu na skutečnost, že lék pro individuálního pacienta není podáván v rámci klinické studie, zavazuje se FN Brno oznámit LF MU veškeré závažné nežádoucí účinky Léčiva do 24 hodin a veškeré nežádoucí účinky do 7 pracovních dní.

VIII. Cena

1. Cena za výrobu a výdej Léčiva Fakultní nemocnici Brno dle této smlouvy činí **294.030,- Kč vč. DPH** bez ohledu na konečný počet vyrobených dávek.

2. Úhrada za Léčivo bude provedena na základě daňového dokladu vystaveného LF MU se splatností 60 dnů ode dne doručení bezchybného daňového dokladu LF MU. Daňový doklad bude obsahovat náležitosti dle zák. 235/2004 Sb. o dani z přidané hodnoty, v platném znění (dále jen ZDPH). V případě prodlení s platbou zaslané faktury, je LF MU oprávněna účtovat smluvní pokutu ve výši 0,05 % z dlužné částky za každý den prodlení, a to bez předchozího upozornění.
3. Datem uskutečnění zdanitelného plnění v případě dodávky Léčiva je den předání první dávky léčiva FN Brno. DPH bude uplatněna podle předpisů platných k datu uskutečnění zdanitelného plnění.
4. Smluvní strany berou na vědomí, že ke zmaření předmětu a účelu smlouvy může dojít v důsledku objektivních událostí spočívajících v biologické povaze tkání a Léčiva. V případě, že Léčivo nebude vyrobeno v rozsahu stanoveném v čl. III odst. 1, každá smluvní strana má právo od smlouvy odstoupit a smlouva se v tomto případě ruší od počátku. Každá ze smluvních stran nese náklady a rizika, které jí v souvislosti s realizací a zmařením účelu smlouvy vznikly.

IX. Závěrečná ustanovení

1. Účastníci této smlouvy jsou povinni dodržovat účinné znění zákona, který upravuje předmět této rámcové smlouvy, zejména zákon o léčivech. Účastníci této smlouvy se dohodli, že jejich závazkové vztahy, vyplývající z této smlouvy, se řídí zákonem č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.
2. Smluvní strany jsou povinny se vzájemně a bezodkladně informovat o změně údajů týkajících se jejich identifikace, jakož i o ostatních skutečnostech, které jsou významné pro řádné plnění této smlouvy
3. Smluvní strany berou na vědomí, že smlouva bude v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, zveřejněna. Smlouvu v registru uveřejní LF MU.
4. Nedílnou součástí Smlouvy jsou její přílohy:
 - Příloha č. 1 Technický dodatek
 - Příloha č. 2 Vzor žádanky o výrobu neregistrovaného přípravku
 - Příloha č. 3 Vzor příbalové informace Léčiva: *Značení neregistrovaného léčivého přípravku*
 - Příloha č. 4 Vzor Předávacího protokolu neregistrovaného léčivého přípravku
5. Tato smlouva může být změněna nebo doplněna jen oboustranně podepsaným písemným dodatkem. Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž jedno vyhotovení obdrží FN Brno a dvě vyhotovení obdrží LF MU.
6. Veškeré spory z této smlouvy vzniklé nebo se smlouvou související rozhoduje věcně příslušný soud, místní příslušnost soudu se řídí sídlem objednatele.
7. Tato smlouva nabývá platnosti dnem podpisu oběma smluvními stranami. Smlouva nabývá účinnosti při současném splnění těchto podmínek:
 - doručení Žádosti k zahájení výroby do rukou LF MU
 - zveřejnění smlouvy v registru smluv.

21 -05- 2019

V Brně dne _____

Za Masarykovu univerzitu
prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.
děkan LF MU

Za FN Brno
MUDr. Roman Kraus, MBA
ředitel FN Brno