

SMLOUVA O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Klinické hodnocení: AI463080

„Randomizovaná pozorovací studie přípravku Entecavir k posouzení dlouhodobých účinků souvisejících s nukleosidovou/nukleotidovou monoterapií pacientů s chronickou hepatitidou B (Hepatitis B virus, HBV) Studie REALM“

Prof. MUDr. Petr Husa

XXX

XXX

Česká republika

Datum narození: XXX

dále jen „**zkoušející**“

a

Fakultní nemocnice Brno

Zastoupená **MUDr. Romanem Krausem, MBA, ředitelem**

Jihlavská 20

625 00 Brno

Česká republika

IČO: 65269705

DIČ: CZ65269705

Bankovní spojení: Komerční banka Brno-město

Číslo účtu: 71234621/0100, v.s. KH0057 nebo číslo faktury

dále jen „**zhotovitel**“

a

Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chaussée de la Hulpe 185

1170 Brusel

Belgie

DIČ: BE415033504

dále jen „**zadavatel**“

uzavírají tuto **S M L O U V U** :

I.

Předmět a účel smlouvy

1) Předmětem této smlouvy je provedení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku BMS-200475 (dále jen „**hodnocené léčivo**“) podle protokolu AI463080 s názvem „Randomizovaná pozorovací studie přípravku Entecavir k posouzení dlouhodobých účinků souvisejících s nukleosidovou/nukleotidovou monoterapií pacientů s chronickou hepatitidou B (Hepatitis B virus, HBV) Studie REALM“

(dále jen „**klinické hodnocení**“).

2) Zadavatel je vázáný rámcovou smlouvou (Master Alliance Agreement a Master Alliance Agreement Work Order) (dále jen „**rámcová smlouva**“), která byla v rámci skupiny Bristol-Myers Squibb uzavřena s PPD Development, LP (dále jen „**smluvní výzkumná organizace**“), texaská společnost s ručením omezeným se sídlem: 3151 South 17th Street, Wilmington, North Carolina 28412, USA, a ve které se smluvní výzkumná organizace zavázala, že bude koordinovat činnosti a/nebo vykonávat služby v souvislosti s prováděním tohoto klinického hodnocení. Smluvní výzkumná organizace má v souladu s ustanovením § 12 odst. 5 vyhlášky Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv (dále jen „**vyhláška o správné klinické praxi**“), taková práva a povinnosti související s prováděním tohoto klinického hodnocení podle této smlouvy, které vyplývají z rámcové smlouvy.

- 3) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení klinického hodnocení a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a zpracování klinického hodnocení.
- 4) Zkoušející je zaměstnancem zhotovitele a zhotovitel tímto jako zaměstnavatel uděluje v souladu s ust. § 304 odst. 1 zák. č. 262/2006 Sb., zákoníku práce, v platném znění, svůj výslovný souhlas s účastí zkoušejícího na provádění klinického hodnocení dle této smlouvy a za odměnu dle dohody se zadavatelem. Zhotovitel se zavazuje neodvolat tento svůj souhlas bez závažných oprávněných důvodů uvedených v písemném odvolání souhlasu, které musí být doručeno jak zkoušejícímu tak zadavateli. Zhotovitel se tímto zavazuje uhradit škodu vzniklou v souvislosti s případným odvoláním svého souhlasu.

II.

Vyžádání povolení a souhlasu k zahájení klinického hodnocení

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno v případě, že Státní ústav pro kontrolu léčiv v zákonem dané lhůtě nezamítl klinické hodnocení, které podle právních předpisů podléhá ohlášení, a na základě souhlasného stanoviska příslušné etické komise pro multicentrická hodnocení (Multicentrická etická komise FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové a etické komise ustavené v místě hodnocení (Etická komise, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno) (dále jen „**etická komise**“), dle ust. § 37 zák. č. 79/1997 Sb. o léčivech, v platném znění (dále jen „**zákon o léčivech**“). Smluvní strany berou na vědomí, že bez těchto stanovisek a souhlasů nesmí být klinické hodnocení zahájeno.
- 2) V případě, že příslušnými právními předpisy, resp. touto smlouvou nebo rámcovou smlouvou není stanoveno jinak, je zadavatel zodpovědný za ohlášení klinického hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, za předložení žádostí o vydání stanoviska etické komisi a za komunikaci a poskytování součinnosti výše uvedeným institucím.
- 3) Kopie rozhodnutí vydaných podle odst. 1 čl. II budou uloženy u zkoušejícího a zadavatele v dokumentaci o provedení klinického hodnocení.

III.

Místo a doba provedení klinického hodnocení a řešitelské centrum

- 1) Klinické hodnocení bude provedeno na Klinice infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno (dále jen „**řešitelské centrum**“) v čele se zkoušejícím, který je odpovědný za klinické hodnocení v rozsahu odpovědnosti hlavního zkoušejícího dle ust. § 33 odst. 3 písm. f) zákona o léčivech. Zkoušející může pověřit prováděním klinického hodnocení další kvalifikované pracovníky, zejména další spoluzkoušející lékaře (dále jen „**spoluzkoušející**“), pověření bude doloženo písemně a potvrzeno podpisy zúčastněných stran. Zkoušející zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na provádění klinického hodnocení byly dostatečně zkušené a kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivech a o svých úkolech souvisejících s klinickým hodnocením. Zkoušející zodpovídá jako hlavní zkoušející za jím pověřené spolupracovníky, kteří se podílejí na provádění klinického hodnocení. Zhotovitel tímto uděluje souhlas s účastí na provádění klinického hodnocení dle této smlouvy výše uvedených kvalifikovaných pracovníků pověřených zkoušejícím.
- 2) Ke změně řešitelského centra může dojít jen po poskytnutí této informace Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a získání souhlasného stanoviska etické komise. Změnu ve složení řešitelského týmu se zkoušející zavazuje bezodkladně oznámit zadavateli. Písemný doklad o výše uvedených skutečnostech musí být uložen v dokumentaci o provedení klinického hodnocení vedené u zkoušejícího v řešitelském centru a zadavatele.
- 3) Zhotovitel a zkoušející se zavazují písemně informovat zadavatele a smluvní výzkumnou organizaci o plánovaném datu skončení pracovního poměru zkoušejícího u zhotovitele, a to nejpozději do 3 pracovních dnů ode dne, kdy se o dané skutečnosti dozvědí, a dále se zavazují poskytnout zadavateli potřebnou součinnost při řešení vzniklé situace.
- 4) Klinické hodnocení bude provedeno v předpokládané době 8 roků, přibližně od listopadu 2007 do listopadu 2015.

IV.

Základní podmínky pro zpracování klinického hodnocení

- 1) Zkoušející se zavazuje provést a zdokumentovat klinické hodnocení a zhotovitel se zavazuje poskytovat služby v souvislosti s provedením klinického hodnocení zejména za podmínek a v souladu s touto smlouvou a s/se:
 - a) zákony platnými v České republice (dále jen „**ČR**“), zejména zákonem o léčivech, vyhláškou o správné klinické praxi, zákonem č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „**zákon o péči o zdraví lidu**“) a vyhláškou Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 504/2000 Sb., kterou se stanoví správná laboratorní praxe v oblasti léčiv (dále jen „**vyhláška o správné laboratorní praxi**“);
 - b) písemným vyjádřením Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) o nezámitnutí klinického hodnocení, které podle zákona o léčivech podléhá ohlášení, a stanovisky a podmínkami etické komise;
 - c) specifikacemi stanovenými v této smlouvě, v protokolu číslo AI463080 a dalších dokumentech vydaných zadavatelem. Případné změny protokolu lze provést jen se souhlasem zadavatele a zkoušejícího, tyto změny musí být schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a etickou komisí. Písemný souhlas výše uvedených institucí musí být součástí dokumentace o provedení klinického hodnocení zkoušejícího a zadavatele;
 - d) Souborem informací pro zkoušejícího nazvaným Investigator Brochure (BMS-200475) a jeho případnými dodatky, které obsahují veškeré v současné době známé informace o hodnoceném léčivu a jeho vlastnostech. Soubor informací pro zkoušejícího předá zadavatel řešitelskému centru a bude připojen k dokumentaci o provedení klinického hodnocení. Případné změny v Souboru informací pro zkoušejícího a v jeho dodatcích dá zadavatel na vědomí etické komisi a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL);
 - e) Směrnici o správné klinické praxi vydanou 1. 5. 1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (včetně errat zahrnutých po ukončení Kroku 4 harmonizačního procesu ze září 1997) a zavedením její části E6 v EU a EEA 17. ledna 1997 (směrnice CPMP č. CPMP/ICH/135/95) a v souladu s Helsinskou deklarací (přijata na 18. zasedání Světové lékařské asociace v roce 1964, ve znění pozdějších dodatků).
- 2) Zkoušející se dále zavazuje:
 - a) v případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení před dokončením všech úkolů stanovených protokolem neprodleně informovat subjekty klinického hodnocení a zajistit jejich další léčbu a sledování jejich zdravotního stavu. V případě přerušení či předčasného ukončení klinického hodnocení zkoušejícím bez předchozího souhlasu zadavatele neprodleně informovat zadavatele, Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) a etickou komisi, a dále poskytnout zadavateli a etické komisi podrobnou písemnou zprávu o důvodech takového přerušení či předčasného ukončení;
 - b) zodpovědět jakékoli další otázky vznesené ze strany zadavatele v souvislosti s klinickým hodnocením i poté, kdy zkoušející předá záznamy subjektů hodnocení (dále také jako „**CRF**“) zadavateli;
 - c) seznámit se před zahájením klinického hodnocení se správným používáním a vlastnostmi hodnocených léčiv, jak jsou popsány v protokolu a jeho dodatcích, v Souboru informací pro zkoušejícího a v dalších informačních materiálech poskytnutých zadavatelem;
 - d) v rámci správné klinické praxe (i) vést písemnou evidenci osob, které pověřil prováděním úkolů podstatných pro průběh klinického hodnocení, (ii) zajistit, že subjektu hodnocení je poskytnuta přiměřená lékařská péče v případě nežádoucí příhody, včetně klinicky významné odchylky laboratorních hodnot od hodnot normálních, ke které došlo v souvislosti s klinickým hodnocením, (iii) zjistí-li nebo je-li informován o souběžně probíhající onemocnění subjektu hodnocení, informovat subjekt hodnocení o této skutečnosti, (iv) v případě souhlasu subjektu hodnocení informovat o účasti subjektu v klinickém hodnocení jeho ošetřujícího lékaře, a (v) vyvinout přiměřené úsilí ke zjištění důvodů pro předčasné odstoupení subjektu z klinického hodnocení, aniž by byla dotčena práva subjektu hodnocení.
- 3) Zhotovitel se zavazuje poskytnout k provedení klinického hodnocení prostory a vytvořit personální, materiální a technické podmínky tak, aby mohl být dodržen časový plán uvedený v protokolu. Zkoušející a zhotovitel se dále zavazují (i) zajistit bezpečné nakládání s hodnoceným léčivem během celého klinického hodnocení, (ii) přijmout potřebná opatření k ochraně života a zdraví subjektů klinického hodnocení, a (iii) zajistit důvěrnost všech informací týkajících se subjektů hodnocení a nakládat se získanými informacemi a údaji v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů, (dále také jako „**zákon o ochraně osobních údajů**“). Zkoušející a zhotovitel se zavazují řídit veškerými písemnými pokyny zadavatele,

kteře se týkají ochrany informací o subjektech hodnocení v souladu s daným právním systémem za předpokladu, že tyto informace budou ve formě dané CRF zasílány do třetích zemí.

- 4) Smluvní strany se zavazují bezvýhradně dodržet podmínky ochrany subjektů hodnocení upravené v ust. § 34 zákona o léčivech, zejména pak zajistit, že zájmy pacienta vždy převáží nad zájmy vědy a společnosti.

V.

Výběr subjektů hodnocení pro klinické hodnocení a vyžádání jejich souhlasu

- 1) Do klinického hodnocení bude zkoušejícím zařazeno maximálně XX subjektů hodnocení. Zadavatel si vyhrazuje právo kdykoli náběr subjektů hodnocení v řešitelském centru ukončit. Zadavatel je dále oprávněn povolit zařazení většího počtu subjektů hodnocení, než je uvedeno výše. Toto povolení bude mít písemnou formu a o této skutečnosti musí být smluvními stranami následně sepsán dodatek k této smlouvě. Zahájení náběru dodatečně schváleného počtu subjektů hodnocení není však vázáno na uzavření zmíněného dodatku k této smlouvě.
- 2) Zkoušející zařadí do klinického hodnocení pouze takové subjekty, které splňují veškerá vstupní kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení a zároveň nesplňují ani jedno z kritérií pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vyklučujících kritérií).
- 3) Zařazení subjektů do klinického hodnocení bude možné jen s jejich písemným informovaným souhlasem a po jejich řádném poučení o jejich právech v průběhu celého klinického hodnocení, včetně práva kdykoliv z klinického hodnocení odstoupit. Vyžádání souhlasu od subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy a správnou klinickou praxí. K tomu:
 - a) zadavatel zpracuje a předá zkoušejícímu návrh formuláře informovaného souhlasu subjektu hodnocení, jehož součástí jsou i informace pro subjekt hodnocení, se zařazením do klinického hodnocení. Znění tohoto dokumentu musí být schváleno SÚKL a etickou komisí;
 - b) se zkoušející zavazuje v případě souhlasu subjektu hodnocení požádat subjekt před zařazením do klinického hodnocení, po odborném poučení a následně za předpokladu bezvýhradného informování, o jeho podpis a uvedení data na formuláři informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Poučení musí obsahovat náležitosti a souhlas subjektu musí být získán za podmínek stanovených v ust. § 33 odst. 3 písm. j) zákona o léčivech a v ust. § 8 a příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi;
 - c) je zkoušející povinen zajistit, aby subjekt hodnocení podpisem formuláře, kterým vyjadřuje souhlas s účastí v klinickém hodnocení, potvrdil, že (i) jeho účast v klinickém hodnocení je dobrovolná a že se zavazuje dodržovat pokyny pro subjekt hodnocení uvedené v písemném poučení a plnit pokyny zkoušejícího, a (ii) výslovně souhlasí s tím, že jeho anonymizované zdravotní údaje, zaznamenané v průběhu klinického hodnocení, mohou být předány zadavateli a zadavatel je může používat za účelem zpracování údajů získaných v průběhu příslušného klinického hodnocení a získané výsledky dále používat a dále souhlasí s tím, že osoby odpovědné za vedení a kontrolu klinického hodnocení mohou nahlížet do jeho lékařských záznamů.
- 4) Zkoušející zajistí, že podepsané dokumenty subjektů hodnocení o jejich poučení a souhlasu pořízené podle odst. 3 výše budou uloženy v dokumentaci o provedení klinického hodnocení jím vedené. Zhotovitel a zkoušející dále zajistí, že tyto dokumenty budou archivovány dle podmínek uvedených v čl. VII, odst. 4 písm. b) této smlouvy. Subjekt hodnocení obdrží kopii formuláře informovaného souhlasu opatřenou datem a podpisem.
- 5) Pokud zkoušející zjistí v průběhu klinického hodnocení, že subjekt hodnocení zařazený do klinického hodnocení nevyhovuje jeho kritériím, okamžitě bude o tom informovat zadavatele a po dohodě s ním subjekt z průběhu klinického hodnocení vyřadí.
- 6) Smluvní strany jsou povinny v průběhu klinického hodnocení i po jeho ukončení dbát podle příslušných právních předpisů ČR, a to zejména zákona o ochraně osobních údajů, o ochranu osobních údajů subjektů hodnocení zařazených do klinického hodnocení. V CRF budou údaje o klinickém hodnocení zaznamenány zásadně anonymně, tj. aniž by byl subjekt hodnocení jmenován, přičemž veškeré záznamy v CRF musí být odvoditelné z lékařských záznamů, pokud zadavatel v některých případech nestanoví jinak. Jméno subjektu hodnocení, stejně jako jiné údaje vztahující se k jeho osobě nebudou smluvními stranami zveřejňovány.

- 7) Informovaný souhlas musí trvat po celou dobu klinického hodnocení. Pokud by jej subjekt hodnocení odvolal, zkoušející se zavazuje to bez zbytečného odkladu oznámit zadavateli a po provedení závěrečných nezbytných vyšetření, vyřadí subjekt z klinického hodnocení.

VI.

Sledování a kontrola průběhu klinického hodnocení

- 1) Průběh a provádění klinického hodnocení budou kontrolovány a sledovány subjektem pověřeným zadavatelem, kterému zhotovitel a zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci klinického hodnocení i k výsledkům laboratorních testů a jiným záznamům o subjektech zařazených do klinického hodnocení.
- 2) Osobou oprávněnou k jednání ve smluvních záležitostech jménem zadavatele v ČR je Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., IČO: 4300 4351, DIČ: CZ4300 4351, Olivova 2096/4, 110 00 Praha 1 (dále jen „**BMS ČR**“). Osobou oprávněnou k monitorování a organizaci klinického hodnocení v ČR je, jak vyplývá z rámcové smlouvy, PPD Czech Republic s.r.o., Budějovická alej, Antala Staška 2027/79, 140 00 Praha 4, která pověří monitorováním klinického hodnocení konkrétní fyzickou osobu (dále také jako „**monitor**“), jejíž jméno, včetně kontaktních údajů, nebo změnu bez zbytečného odkladu sdělí zkoušejícímu.
- 3) Průběh klinického hodnocení, dodržování protokolu a zásad správné klinické praxe a výsledky klinického hodnocení mohou být kontrolovány také auditory zadavatele, po předchozím upozornění a v patřičně dohodnutých termínech. Zhotovitel se zavazuje umožnit zadavateli/zástupci zadavatele kontrolu svého zařízení a kontrolu veškeré dokumentace vztahující se ke klinickému hodnocení. Tím není dotčeno právo kontroly pověřenými pracovníky příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů.
- 4) Smluvní strany jsou si vědomy možnosti, že regulační či jiný státní orgán provádějící činnosti v rámci své pravomoci je oprávněn učinit nebo učiní regulační opatření vůči zhotoviteli z důvodu existujících nebo údajných nedostatků v klinických hodnoceních, a to i těch, která nebyla zadána zadavatelem, nebo z důvodu jiných údajných možných pochybení zhotovitele. Zkoušející a zhotovitel se zavazují neprodleně uvědomit zadavatele telefonicky nebo faxem o každém takovém regulačním opatření provedeném nebo očekávaném, vůči zhotoviteli, a to z jakéhokoliv důvodu, které může ovlivnit klinické hodnocení řídicí se touto smlouvou, jakož i poskytnout kopii veškeré písemné korespondence přijaté od příslušného regulačního orgánu, která se k těmto skutečnostem vztahuje.

Zhotovitel a zkoušející se zavazují neprodleně informovat zadavatele o všech žádostech přijatých od příslušného regulačního nebo jiného státního orgánu o provedení inspekce či zpřístupnění informací, údajů nebo materiálů vztahujících se ke službám poskytovaným zhotovitelem či zkoušejícím dle této smlouvy. Zhotovitel a zkoušející se zavazují neprodleně uvědomit zadavatele o takových žádostech, a to před zpřístupněním příslušných informací nebo dokumentů třetí straně, pokud je oznámení předem možné. Zhotovitel a zkoušející souhlasí s tím, že umožní inspekci takových informací, údajů a materiálů oprávněnými zástupci příslušných úřadů nebo orgánů, a to v míře nevyhnutné, jak předepisují zákony. Zhotovitel a zkoušející se zavazují vynaložit přiměřené úsilí k oddělení materiálů a informací vztahujících se k protokolu, klinickému hodnocení a hodnocenému léčivu od všech jiných materiálů a informací, které jsou předmětem daného šetření nebo inspekce, a odtajnit/zpřístupnit pověřeným orgánům pouze ty dokumenty, materiály a informace, které budou v průběhu tohoto šetření či inspekce příslušným orgánem platně vyžádány. Zhotovitel a zkoušející se zavazují poskytnout zadavateli kopie veškerých příslušných oznámení a veškeré související korespondence a zavazují se umožnit zástupcům zadavatele účast na kontrolách, které mají nebo dle názoru zadavatele mohou mít přímý dopad na klinické hodnocení řídicí se touto smlouvou. Na žádost zadavatele, ve vzájemně dohodnutém termínu se zhotovitel a zkoušející zavazují společně se zadavatelem zúčastnit projednání relevantních aspektů služeb zhotovitele poskytovaných dle této smlouvy u příslušného orgánu.

- 5) Subjekty hodnocení musí být poučeny podle čl. V odst. 3 této smlouvy a informovány také o tom, že údaje získané o nich v průběhu klinického hodnocení mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným státním orgánům ČR a zahraničním kontrolním orgánům.

VII. Jiná ustanovení

- 1) Zadavatel poskytne zhotoviteli bezplatně hodnocená léčiva a materiál podle protokolu nezbytné k provedení klinického hodnocení tak, aby mohla být dodržena doba trvání klinického hodnocení předpokládaná v odst. 4., čl. III. této smlouvy. Zadavatel je oprávněn bezplatně poskytnout zhotoviteli na dobu trvání klinického hodnocení k jeho užívání i další pomůcky nezbytné pro řádné provedení klinického hodnocení (dále jen „výpůjčka“), a to na základě samostatné smlouvy o výpůjčce.
- 2) Zadavatelem poskytnutá léčiva i ostatní materiál, jejichž specifikace je uvedena v protokolu (čl. IV., odst. 1 písm. c) této smlouvy), použijí zhotovitel a zkoušející pouze pro účely provedení klinického hodnocení. Veškerá hodnocená léčiva a materiály, které nebudou použity v rámci klinického hodnocení, vrátí zhotovitel a zkoušející zadavateli a o této skutečnosti bude pořízen zápis. Zhotovitel a zkoušející jsou oprávněni užívat předmět výpůjčky pouze pro účely související s tímto klinickým hodnocením. Po ukončení klinického hodnocení se zadavatel a zhotovitel dohodnou na okamžitém vrácení předmětu výpůjčky zadavateli.
- 3) Zkoušející se zavazuje, že v průběhu klinického hodnocení bude postupovat a povede příslušnou dokumentaci podle požadavků protokolu a podle zásad správné klinické praxe a bude provádět správné, čitelné, úplné a včasné zaznamenávání údajů týkajících se klinického hodnocení do zdravotní dokumentace (např. chorobopis, záznam o ambulantním vyšetření, atd.) subjektu hodnocení a do záznamů subjektů hodnocení. Záznamy subjektů hodnocení musí být v souladu se zdrojovými dokumenty. Případné nesrovnalosti je zkoušející povinen vysvětlit a odstranit. Každá změna nebo oprava v záznamech subjektů hodnocení musí být označena datem a iniciálami osoby, která opravu provedla, popř. vysvětlena podle požadavků správné klinické praxe.
- 4) Zhotovitel a zkoušející se zavazují zabezpečit dále uvedené skutečnosti:
 - a) správnou evidenci, skladování a správné a bezpečné zacházení s hodnoceným léčivem v řešitelském centru a jeho užívání výhradně v souladu s výše uvedeným protokolem a touto smlouvou. Zkoušející nebo jím pověřená osoba je povinna vést záznamy o dodávání hodnoceného léčiva do řešitelského centra, o stavu zásob hodnoceného léčiva v řešitelském centru, o užívání každým ze subjektů hodnocení a o vrácení nevyužívaného hodnoceného léčiva zadavateli nebo o jiném způsobu jeho likvidace. Tyto záznamy obsahují datum, množství, šarže, dobu použitelnosti a kódová čísla přiřazená hodnocenému léčivu a subjektům hodnocení. Zkoušející je povinen vést záznamy prokazatelně dokumentující, že subjektům hodnocení byly poskytnuty dávky léčiva uvedené v protokolu, a vykazující nakládání se všemi hodnocenými léčivy převzatými od zadavatele;
 - b) archivaci veškeré dokumentace týkající se klinického hodnocení v souladu se správnou klinickou praxí v řešitelském svazku, včetně (i) dokumentace vztahující se k subjektům hodnocení zahrnutým do klinického hodnocení, (ii) výchozí zdravotní dokumentace dle pravidel pro uchovávání zdravotní dokumentace v souladu se zákonem o péči o zdraví lidu, a (iii) specifických kódů subjektů hodnocení, a to vše po dobu 15 roků od data ukončení klinického hodnocení, nestanoví-li právní předpisy ČR delší dobu. Zhotovitel a zkoušející se dále zavazují, že zničení dokumentace týkající se klinického hodnocení nebude provedeno bez předchozího písemného souhlasu zadavatele;
 - c) pokud zkoušející použije k provedení analýzy pro účely klinického hodnocení jakoukoliv jinou interní nebo externí laboratoř než zajistí zadavatel, bude tato laboratoř způsobilá k provedení analýz odpovídajících zásadám správné klinické praxe a správné laboratorní praxe. Zhotovitel se dále zavazuje poskytnout zadavateli bezplatně kopie příslušných laboratorních certifikátů a/nebo akreditací a kopie dokumentů s rozmezím příslušných normálních laboratorních hodnot. V případě uplynutí doby platnosti těchto dokumentů poskytne zhotovitel zadavateli bezplatně nové platné kopie těchto dokumentů; a
 - d) zkoušející si je vědom skutečnosti, že zákonné zdravotní pojištění kryje pouze náklady vyplývající z provedení diagnózy a léčení subjektu hodnocení v rozsahu, který by vznikl u každého pacienta s touto diagnózou, tj. kdyby se subjekt neúčastnil klinického hodnocení léčiva. Jakékoliv další náklady jsou pokryty platbou zhotoviteli;
 - e) zkoušející se zavazuje poskytnout zadavateli na základě jeho písemné výzvy zprávu o průběhu klinického hodnocení v řešitelském centru v termínu stanoveném zadavatelem.
- 5) K plnění certifikačních a jiných povinností zadavatele týkajících se poskytování finančních údajů, ve vztahu k americkému Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration), ve smyslu části 54 XXI.

Zkoušející dává svůj souhlas s převodem a zpřístupněním individuálních informací pro výše uvedený účel a pro potřeby řízení, jak je výše uvedeno. Zkoušející je dále povinen zajistit odpovídající souhlas od osob (zejména spoluzkoušejících), které pověřil prováděním určitých úkonů týkajících se klinického hodnocení.

- Smlouva o provedení klinického hodnocení AI463080-číslo centra: 65, FN Brno

prohlašují, že si nejsou vědomi žádného konfliktu zájmů týkajícího se tohoto ustanovení (jak vyplývá zejména z FCPA). V případě, že by takový konflikt zájmů kdykoli v budoucnu nastal, zhotovitel a zkoušející se zavazují bez prodlení tuto skutečnost ohlásit zadavateli.

VIII.

Hlášení nežádoucích příhod a účinků a předkládání zpráv

- 1) Zkoušející ve smyslu ust. § 38b zákona o léčivech a vyhlášky o správné klinické praxi bezodkladně a neprodleně oznámí zadavateli všechny závažné nežádoucí příhody, s výjimkou těch příhod, které protokol či Soubor informací pro zkoušejícího označují za příhody nevyžadující neprodlené hlášení. Zkoušející poskytne o výše uvedených skutečnostech podrobné písemné hlášení, a to způsobem stanoveným zákonem a příslušnými prováděcími předpisy. V neprodleném i následném hlášení budou subjekty hodnocení označeny přidělenými identifikačními kódy. Zadavatel informuje zkoušejícího o všech jemu oznámených podezřeních na neočekávané závažné nežádoucí účinky hodnoceného léčiva.
- 2) Zkoušející je povinen plnit oznamovací povinnosti (zejména vůči etické komisi a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)) a další povinnosti, které ukládá zejména zákon o léčivech a vyhláška o správné klinické praxi. O oznámeních a hlášeních zadavateli, etické komisi nebo SÚKL současně zkoušející informuje i monitora klinického hodnocení.
- 3) Nežádoucí příhody a laboratorní odchylky označené protokolem za kritické pro hodnocení bezpečnosti hlásí zkoušející zadavateli v souladu s požadavky protokolu a ve lhůtě protokolem stanovené. V případě hlášeného úmrtí subjektu hodnocení zkoušející poskytne zadavateli a etické komisi všechny požadované doplňující informace.
- 4) Zkoušející se zavazuje okamžitě přijmout potřebná opatření k ochraně života a zdraví subjektů hodnocení, a to včetně případného přerušení klinického hodnocení. Za porušení svých povinností může být zkoušejícímu uložena sankce podle ust. § 58 odst. 3 písm. a) zákona o léčivech.

IX.

Náhrada za poškození zdraví subjektu zařazeného do klinického hodnocení

- 1) XXX
- 2) XXX
 - a) XXX
 - b) XXX
 - c) XXX
- 3) XXX
- 4) XXX
- 5) Zadavatel prohlašuje, že před zahájením klinického hodnocení bylo uzavřeno pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele pro prováděné klinické hodnocení a současně pojištění subjektů hodnocení pro případ škody vzniklé na zdraví, včetně smrti, v důsledku provádění klinického hodnocení, ve smyslu ust. § 34, odst. 3, písm. f) zákona o léčivech.

X.

Ochrana důvěrných informací a zachování mlčenlivosti

- 1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace poskytnuté zadavatelem a vztahující se ke klinickému hodnocení nebo jeho dokumentaci. Zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace zadavatelem označené jako důvěrné. Zhotovitel a zkoušející se zavazují nezpřístupnit důvěrné informace třetí osobě (s výjimkou osob zúčastněných na klinickém hodnocení) a nepoužívat je pro účel jiný, než určený v instrukcích zadavatele. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví zadavatele a budou drženy

zkoušejícím a zhotovitelem v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zkoušející nebo zhotovitel prokáží, že se jedná o informace veřejně přístupné. Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit, zkoušející nebo zhotovitel toto neodkladně písemně oznámí zadavateli. Zadavatel, zhotovitel a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na tomto klinickém hodnocení a osoby, jimž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou a zhotovitel a zkoušející se zavazují zavázat osoby pověřené plněním určitých úkolů při provádění klinického hodnocení stejnou povinností mlčenlivosti. Tento závazek mlčenlivosti potrvá po celou dobu platnosti této smlouvy a dále deset let po ukončení klinického hodnocení podle této smlouvy.

- 2) Strany se dále zavazují, že nesdělí podmínky této smlouvy žádné třetí straně bez předchozího písemného svolení druhých stran, přičemž udělení takového svolení nebude bezdůvodně odpíráno. Kromě těchto a výše uvedených povinností se zhotovitel a zkoušející dále zavazují, že nebudou šířit informace týkající se tohoto klinického hodnocení a hodnoceného léčiva, a zejména pak, že nebudou diskutovat toto klinické hodnocení a hodnocené léčivo s analytiky působícími zejména (nikoli však jen) v oblasti cenných papírů, financí a farmaceutického průmyslu anebo s osobami z masmédií, vyjma případů, kdy k tomu zadavatel poskytne předchozí písemný souhlas. Tato povinnost se týká (a) důvěrných informací a (b) údajů a názorů, které vyplynou z tohoto klinického hodnocení. Zadavatel je oprávněn sdělit podmínky této smlouvy v případě postoupení nebo převodu této smlouvy na sobě majetkově příbuznou osobu.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že zadavatel je oprávněn na žádost příslušného státního orgánu nebo profesního orgánu vykonávajícího dohled nad průběhem klinických hodnocení předložit veškeré podmínky smluvního vztahu založeného touto smlouvou a jejími dodatky.

XI.

Vlastnictví výsledků klinického hodnocení, jeho ochrana a publikování výsledků

- 1) XXX
- 2) XXX
- 3) Výsledky klinického hodnocení nebo jejich část nebudou zhotovitelem a potažmo zkoušejícím publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Takový souhlas nebude zadavatelem bezdůvodně odepřen. Zhotovitel a zkoušející se zavazují, že publikaci jakékoliv odborné práce o průběhu či výsledcích klinického hodnocení projednají se zadavatelem nejméně 30 dnů před předáním publikace do tisku nebo před konáním přednášky.
- 4) XXX

XII.

Řešení sporů a smírčí řízení

- 1) Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí platnými zákony a předpisy ČR.
- 2) Smluvní strany se zavazují při zpracování klinického hodnocení si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit jednáním obvyklým u smluvních stran.
- 3) Smluvní strany berou na vědomí a souhlasí, že k projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou překonány spoluprací jak výše dohodnuto v ust. odst. 2 tohoto článku, je příslušným orgánem místně příslušný soud na území ČR.

XIII.

Finanční vyrovnání

- 1) Zadavatel se ve smyslu rámcové smlouvy zavazuje prostřednictvím BMS ČR uhradit zhotoviteli dohodnutou cenu dle přílohy č. 1 za každý hodnotitelný subjekt, pokud zkoušející klinické hodnocení povede a dokončí tak, jak je stanoveno touto smlouvou a protokolem klinického hodnocení. XXX

- 2) Zhotovitel bude fakturovat dohodnutou cenu BMS ČR. V případě, že provádění klinického hodnocení bude považováno ve smyslu zákona o dani z přidané hodnoty v platném znění za zdanitelné plnění, budou veškeré ceny uvedené v této smlouvě nebo jejích přílohách považovány za ceny bez daně z přidané hodnoty (DPH). Fakturace bude prováděna ve čtvrtletních intervalech na základě podkladů předaných společností BMS ČR, které budou obsahovat přehled uskutečněných návštěv subjektů hodnocení, které byly v uplynulém období zkoušejícím zpracovány dle požadavků protokolu. Doba splatnosti faktur je 50 dnů od jejich doručení BMS ČR. Za den uskutečnění zdanitelného plnění se považuje den doručení podkladu pro fakturaci zhotoviteli.

XXX

Platba podle odst. 1 bude provedena bankovním převodem na účet zhotovitele u Komerční banky Brno-město., číslo účtu: 71234621/0100, v.s. KH0057 nebo číslo faktury. Zadavatel je povinen při všech platbách důsledně uvádět variabilní symbol.

- 3) XXX

- 4) Zkoušející a zhotovitel prohlašují, že plně akceptují finanční podmínky tohoto klinického hodnocení dle této smlouvy a zavazují se nepřijmout žádná jiná finanční nebo jiná plnění v souvislosti s činnostmi vykonávanými v rámci předmětného klinického hodnocení než ta, která jsou uvedena v příloze č. 1. Smluvní strany tímto dále prohlašují, že veškeré platby (prostředky) poskytnuté k řádnému výkonu klinického hodnocení ve smyslu této smlouvy jsou na úrovni obvyklé tržní hodnoty za poskytnuté plnění.

XIV.

Ukončení klinického hodnocení

Klinické hodnocení bude v řešitelském centru ukončeno v souladu s protokolem ověřením údajů v předaných CRF a odpovědí zkoušejícího k dotazům, které vyplynou z kontroly údajů v CRF provedené zadavatelem před statistickým zpracováním. O ukončení klinického hodnocení v řešitelském centru bude sepsán záznam.

XV.

Doba platnosti smlouvy

Tato smlouva se uzavírá na dobu trvání klinického hodnocení, tj. ode dne uzavření této smlouvy do ukončení klinického hodnocení dle čl. XIV této smlouvy. Tato smlouva nabývá platnosti dnem podpisu všemi smluvními stranami a účinnosti splněním následující odkládací podmínky: vydání písemného souhlasu příslušné etické komise, případně etických komisí, s předmětným klinickým hodnocením a zároveň vydání povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) k zahájení klinického hodnocení nebo nezamítnutí, v zákonné lhůtě, klinického hodnocení, které podle zákona o léčivech podléhá ohlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

- 1) Kterákoliv ze smluvních stran je oprávněna ukončit tuto smlouvu výpovědí, která je účinná doručením dalším smluvním stranám, a to v následujících případech:
- a) pokud smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy a neodstraní závadný stav ani ve lhůtě 30 dnů od doručení výzvy k nápravě;
 - b) pokud některá smluvní strana provede se svými věřiteli vyrovnání nebo bude-li na její majetek prohlášen konkurz;
 - c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti;
 - d) bude-li riziko pro subjekt hodnocení účastníci se klinického hodnocení neúměrně zvýšeno;
 - e) pokud potřebné oprávnění, povolení nebo souhlasné stanovisko je zrušeno, jeho platnost pozastavena nebo uplyne-li doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení.
- 2) V ostatních případech činí výpovědní lhůta 30 dnů a počíná běžet dnem následujícím po doručení výpovědi dalším smluvním stranám.

XVI.

Závěrečná ustanovení

- 1) V ostatním se práva a povinnosti smluvních stran řídí ust. § 536 a násl., zák. č. 513/1991 Sb., obchodního zákoníku, v platném znění a příslušnými ustanoveními zákona o léčivech a vyhlášky o správné klinické praxi.

- 2) Pokud se některé ustanovení této smlouvy stane neplatným nebo neúčinným, nebude tím dotčena platnost a účinnost zbylých ustanovení této smlouvy. Neplatná či neúčinná ustanovení budou v takovém případě smluvními stranami nahrazena takovými platnými a účinnými ustanoveními, která budou sledovat stejný účel a budou mít stejný ekonomický dopad. V případě novelizací či změn právních předpisů a pravidel upravujících klinické hodnocení léčiv se smluvní strany zavazují při klinickém hodnocení postupovat dle novelizovaných či změněných znění takových předpisů a pravidel počínaje dnem jejich účinnosti.
- 3) Tato smlouva je vyhotovena ve čtyřech stejnopisech, zadavatel obdrží dvě vyhotovení, zhotovitel obdrží jedno vyhotovení a zkoušející také jedno vyhotovení.
- 4) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou a to písemným dodatkem ke smlouvě.
- 5) Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.

V Bruselu, dne _____

V Brně dne _____

Za zadavatele:

Za zhotovitele:

(jméno a funkce oprávněné osoby)
Bristol-Myers Squibb International Corporation
Chaussée de la Hulpe 185
1170 Brusel
Belgie

MUDr. Roman Kraus, MBA, ředitel
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika

V Brně, dne _____

Zkoušející:

Prof. MUDr. Petr Husa
XXX
XXX
Česká republika

Seznam příloh:

Příloha č. 1: Přehled plateb

Příloha č. 2: Pojistný certifikát