

DÍLČÍ SMLOUVA K RÁMCOVÉ SMLOUVĚ O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Tato Dílčí smlouva k Rámcové smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen "**Objednávka**"), účinná k Datu účinnosti (definovanému níže), se uzavírá mezi společností **Amgen s.r.o.**, Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika (dále jen "**Společnost**") a **Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze**, U Nemocnice 499/2, Praha 2, 128 08, Česká republika, IČ: 00064165, DIČ: CZ00064165, zastoupenou Mgr. Danou Juráskovou, Ph.D., MBA, ředitelkou (dále jen "**Poskytovatel**"), v souladu s ustanoveními Rámcové smlouvy o Klinickém hodnocení (číslo smlouvy 142295) (dále jen "**Smlouva**"), jimiž se bude řídit. Zdravotnické zařízení je státní příspěvková organizace zřízená rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví, bez zákonné povinnosti zápisu do obchodního rejstříku, je zapsána do živnostenského rejstříku vedeného Živnostenským úřadem města Praha.

Společnost je registrována pod IČ 27117804, DIČ CZ27117804, zapsána v obchodním rejstříku Městského soudu v Praze, oddíl C, vložka č. 97583 a je zastoupena MUDr. Olgou Kauckou Kroftovou, Ph.D., MBA a MUDr. Silvií Přitasilovou.

Společnost jedná jménem a ve prospěch sponzora Klinického hodnocení Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA.

1. ROZHODNÁ USTANOVENÍ A DATUM ÚČINNOSTI

1.1 Rozhodná ustanovení. Podpisem této Objednávky strany souhlasí, že tato Objednávka a plnění smluvních stran se řídí ustanoveními a podmínkami Smlouvy, které se tímto odkazem plně přejímají tak, jako by byly v plném rozsahu ustanoveny přímo zde. Pojmy zde použité, ale nedefinované budou mít význam přiznávaný takovýmto pojmům dle Smlouvy.

1.2 Společnost a , se sídlem (dále jen "**Merck**") uzavřeli dohodu o spolupráci, na jejímž základě je Společnost zadavatelem Klinického hodnocení a souhlasí, že bude dodávat Hodnocený přípravek MK-3475 pro Klinické hodnocení. Podle této dohody má , mimo jiné, některá práva k údajům Klinického hodnocení a k duševnímu vlastnictví. Proto tedy, kromě všech ostatních podmínek a povinností této Smlouvy, smluvní strany pro účely této Objednávky výslovně dohodly následující:

- (i) Pojem "Důvěrné informace" je definován jako "veškeré informace přijaté od Společnosti či jménem Společnosti nebo nebo získané v důsledku plnění Smlouvy nebo vzniklé v rámci Klinického hodnocení";
- (ii) Poskytovatel zajistí podpis informovaného souhlasu, jehož formulář předá Společnost Poskytovateli a který opravňuje Společnost i k použití Biologického materiálu a údajů z Klinického hodnocení minimálně za účelem kontroly správnosti a úplnosti zkoumaných údajů, provádění klinického a vědeckého výzkumu a vývoje léčivého produktu;
- (iii) Vzhledem k tomu, že není stranou smlouvy, jsou si Zdravotnické zařízení i Hlavní zkoušející vědomi, že nejsou oprávněni k tomu, aby jménem nabídli odškodnění či aby zavazovali k jakýmkoliv závazkům k odškodnění ve prospěch kteréhokoliv ze Subjektů. Poškození a odškodnění Subjektu se bude ve všech ohledech řídit podle Smlouvy.
- (iv) Definice "Hodnoceného přípravku" zahrnuje i přípravek MK-3475 (pembrolizumab).
- (v) Článek týkající se použití názvu zahrnuje i ; a

Kvůli srozumitelnosti, co se týká Společnosti a , příslušná práva a povinnosti mezi Společností a se řídí podle podmínek dohody o spolupráci mezi Společností a .

1.3 Datum účinnosti. Pro účely této Objednávky bude "**Datum účinnosti**" znamenat den podpisu Objednávky poslední smluvní stranou. Tato Objednávka zůstane v plné platnosti a účinnosti až do dokončení Klinického hodnocení Poskytovatelem nebo do dřívějšího ukončení, jak je zde vymezeno. Předpokládaná doba provádění Klinického hodnocení je do roku 2020.

1.4 České právní předpisy. Aniž by byla dotčena širše jeho závazků, Poskytovatel splní ustanovení zákona č. 101/2000 Sb. , o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších

předpisů (v části Ochrana práv subjektů klinického hodnocení). Smlouva a Objednávka je v souladu s občanským zákoníkem.

2. PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

2.1 Protokol. Protokolem Klinického hodnocení je Protokol Společnosti č. 20110265 nazvaný "A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265)", včetně svých dodatků.

Multicentrické klinické hodnocení fáze Ib/III s talimogenem laherparepvekem podávaným v kombinaci s pembrolizumabem při léčbě neresekovatelného melanomu stadia IIIB až IVM1c (MASTERKEY-265)

2.2 Místo provedení. Klinické hodnocení, dle této Objednávky, bude provedeno na pracovišti: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, pod vedením (dále jen "**Hlavní zkoušející**").

Poskytovatel a Zástupci poskytovatele se zúčastní všech setkání ohledně Klinického hodnocení, která budou Společností důvodně požadována (dále jen "**Setkání zkoušejících**"). Takováto setkání mohou být organizována Společností k poskytnutí nebo výměně informací s hlavními zkoušejícími, spoluzkoušejícími nebo dalšími osobami zabývajících se výzkumem u Poskytovatele, a to s cílem podpořit efektivní provádění nebo ukončení Klinického hodnocení. Poskytovatel souhlasí s tím, že z účasti Poskytovatele nebo Zástupců poskytovatele na Setkání zkoušejících nevyplyvá žádný nárok na jakoukoliv další úhradu. Společnost může nahradit nebo zaplatit Poskytovateli přiměřené předem schválené náklady vzniklé Poskytovateli nebo Zástupcům poskytovatele za jejich účast na Setkání zkoušejících, a to pokud obdrží doklady v takové formě a s údaji, které budou postačovat Společnosti k prokázání těchto nákladů pro účely daňových příznání Společnosti, a za předpokladu, že Poskytovatel dodrží pokyny a příslušné postupy a směrnice Společnosti týkající se cest a pohoštění a další směrnice upravující vztahy se zdravotnickými pracovníky.

Hlavní zkoušející bude v rámci Zdravotnického zařízení vést a dohlížet na Klinické hodnocení.

2.2 Ochrana údajů. Společnost může v souladu s příslušnými předpisy shromažďovat a zpracovávat informace týkající se zkoušejících nebo jiného personálu, kteří se účastní Klinických hodnocení. Společnost uvědomí takový personál, jak je požadováno příslušnými předpisy.

2.3 Použití elektronického sběru dat. Elektronický sběr dat (Electronic Data Capture - dále jen "**EDC**") je způsob sběru dat Klinického hodnocení, ve kterém jsou tato data dodávána Společnosti v elektronické formě. Společnost může požadovat užívání EDC ke sběru dat Klinického hodnocení od Poskytovatele, konkrétně v podobě elektronické zprávy o případu (electronic Case Report Form - dále jen "**eCRF**"). V případě, že je EDC vyžadováno, Poskytovatel souhlasí, že (i) data Klinického hodnocení zadá do EDC do pěti (5) pracovních dní od návštěvy Subjektu, a (ii) vyřeší všechny dotazy v EDC systému do pěti (5) pracovních dní od data, kdy byl dotaz v EDC zobrazen. Poskytovatel si je vědom a souhlasí s tím, že čas je při zadávání dat a řešení dotazů Klinického hodnocení podstatný a Společnost nemá zájem na splnění závazku po době stanovené pro jeho plnění. Jakékoliv zpoždění ze strany Poskytovatele může mít za následek zpoždění plateb Poskytovateli. Hlavní zkoušející je zodpovědný a ručí za kvalitu zadávaných dat. Zadávání dat bude prováděno pod vedením Hlavního zkoušejícího.

2.4 Hlavní zkoušející. Poskytovatel je prostřednictvím hlavního zkoušejícího zapojen do léčby pacientů, kteří by mohli být způsobilí pro zařazení do Klinického hodnocení. Společnost uzavřela s Hlavním zkoušejícím separátní Smlouvu, na základě které bude Hlavní zkoušející a studijní tým odměněn za provedené Klinického hodnocení.

2.5 Informovaný souhlas. Poskytovatel se zavazuje a zaručuje, že získá podpis platného informovaného souhlasu od každého Subjektu v Klinickém hodnocení nebo od jeho zákonného zástupce v souladu s Příslušnými předpisy a Smlouvou před tím, než je Subjektu umožněno účastnit se Klinického hodnocení. Tento informovaný souhlas opravňuje Společnost k použití Biologického materiálu a údajů z Klinického hodnocení minimálně za účelem kontroly správnosti a úplnosti zkoumaných údajů, provádění klinického a vědeckého výzkumu a vývoje léčivého produktu.

3. REAGENCIE A HODNOCENÝ PŘÍPRAVEK

3.1 Společnost Poskytovateli poskytne nebo uhradí následující Hodnocený přípravek, jak je požadováno

Protokolem: talimogene laherparepvec, pembrolizumab (dále jen "**Hodnocený přípravek**"). Poskytovatel se zavazuje a prohlašuje, že nebude od Subjektu či třetí strany požadovat platbu či úhradu nákladů za Hodnocený přípravek, který je poskytován bezúplatně.

3.2 Náklady za lék (léky), a/nebo materiál a/nebo reagenty nepocházející od Společnosti, které nejsou přímo hrazené či proplácené třetí stranou, nicméně jsou vyžadovány Protokolem pro Subjekty účastnící se Klinického hodnocení (dále jen "**Požadovaný materiál**"). Společnost dodá Poskytovateli Požadovaný materiál. Poskytovatel se zavazuje a zaručuje, že nebude od žádného Subjektu nebo třetí strany vyžadovat platbu nebo úhradu nákladů za Požadovaný materiál, který je bezplatně poskytován či proplácen Společností podle této Objednávky.

Společnost zajistí distribuci zásilky Hodnoceného přípravku pembrolizumabu a Požadovaného materiálu do lékárny Poskytovatele, kde je odpovědný farmaceut převezme a zkontroluje (jako jiné zásilky - tzn., není-li poškozena, v případě zvláštních požadavků na transport, byly-li tyto požadavky dodrženy, příjem zásilky potvrdí), následně si na žádanku Hlavní zkoušející Hodnocený přípravek vyzvedne na centrum, kde je za ně plně zodpovědný. Společnost je povinna oznámit do 3 pracovních dnů před dodáním, kdy bude zásilka do lékárny předána buďto emailem nebo telefonicky

. Společnost zajistí dodávku na adresu:

Hodnocený přípravek T-Věc bude dodáván na kde je odpovědný pracovník převezme a zkontroluje, dále již bude za zacházení z Hodnoceným přípravkem T-Věc zodpovědný Hlavní zkoušející a jeho zástupci.

Společnost se zavazuje zajistit Hodnocený přípravek a Požadovaný materiál v množství a časových intervalech potřebných pro řádné provedení Klinického hodnocení.

Společnost prohlašuje, že jsou splněny veškeré podmínky stanovené příslušnými právními předpisy pro výrobu (dovoz) dodávaného Hodnoceného přípravku a jeho distribuci Zdravotnickému zařízení.

Poskytovatel se také zaručuje, že nebude od žádného Subjektu nebo třetí strany vyžadovat úhradu nákladů nebo ji nepřijme, za procedury, vyšetření, léčbu, předměty nebo služby, které jsou financovány nebo poskytovány Společností podle této Objednávky.

4. DOBA PLNĚNÍ A ZAŘAZOVÁNÍ SUBJEKTŮ

4.1 Klinické hodnocení bude zahájeno po podpisu této Objednávky, souhlasu etické komise a veškerých potřebných souhlasech příslušných správních orgánů a bude pokračovat až do dokončení Klinického hodnocení tak, jak je vyžadováno Protokolem (včetně všech jeho dodatků), pokud nedojde k dřívějšímu zániku této Objednávky v souladu se Smlouvou.

5. POTŘEBNÉ VYBAVENÍ

5.1 Strany berou na vědomí, že Poskytovatel bude potřebovat k provedení Klinického hodnocení vybavení (dále jen "**Potřebné vybavení**"). O zapůjčení vybavení se smluvní strany zavazují uzavřít smlouvu o výpůjčce, která bude mít náležitosti dle ustanovení § 2193 a násl. zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.

6. ÚHRADA

6.1 Úhrada a platební podmínky jsou stanoveny v Příloze A, která je připojena k této Objednávce a tvoří její součást.

6.2 Není-li v Příloze A stanoveno jinak, pak za plnění poskytnuté podle této Objednávky Společnost uhradí platbu do 30 dnů po obdržení (i) řádné faktury a (ii) eCRF či jiné obdobné dokumentace podrobně uvádějící vykonané procedury a/nebo ukončené návštěvy stanovené v Příloze A a monitorované Společností nebo jejím zástupcem. Předpokládá se, že eCRF se budou vyplňovat v době mezi monitorovacími návštěvami.

6.3 Platby Společnosti Poskytovateli vyplývající z této Objednávky budou uhrazeny a zaslány následujícím způsobem:

Platby splatné ve prospěch:	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (dále jen " Příjemce ")
Číslo účtu:	24035021/0710
SWIFT:	CNBACZPP
IBAN:	CZ33 0710 0000 0000 2403 5021
Variabilní symbol:	5209116237

V průběhu trvání Objednávky může Poskytovatel písemně požádat o změnu údajů o Příjemci. Pokud Společnost takovou změnu odsouhlasí, žádný další dodatek k této Objednávce se nevyžaduje.

7. RŮZNÉ

7.1 Poskytovatel bere na vědomí a souhlasí s tím, že Společnost má právo veřejně sdílet znění a podmínky Smlouvy a Objednávky včetně názvu Poskytovatele, popisu služeb a výše plateb.

7.2 Inspekce/monitorování/audity Společnosti. Smluvní strany sjednávají, že pro účely této Objednávky se ustanovení týkající se Inspekce/monitorování/ auditů Společnosti mění na následující znění: "Inspekce/monitorování/audity Společnosti. Společnost a její zástupci jsou oprávněni v rozumné pracovní době a po předchozím ohlášení provádět monitorování/audit činností Poskytovatele týkajících se Klinického hodnocení. Aniž by Společnosti účtoval jakékoliv dodatečné náklady, Poskytovatel bude spolupracovat na každém takovém monitorování/auditě a zpřístupní Společnosti a jejím zástupcům k přezkoumání a okopírování veškerou dokumentaci, údaje a informace týkající se jakéhokoliv Klinického hodnocení, okopírování je možné jen za předpokladu, že takové kopie budou anonymizovány. Poskytovatel dovolí Společnosti a jejím oprávněným zástupcům provedení inspekce (i) zařízení, kde Klinické hodnocení je nebo bude prováděno, (ii) jakéhokoliv vybavení využitého nebo zapojeného do provádění Klinického hodnocení, (iii) veškerých záznamů nebo zdrojových dokumentů včetně, mimo jiné, zdravotnické dokumentace (ať již v elektronické nebo listinné podobě), (iv) jakýchkoliv povolení nebo informovaných souhlasů pacientů a (v) dalších relevantních informací nezbytných pro posouzení, zda je Klinické hodnocení prováděno v souladu s touto Smlouvou a Příslušnými předpisy. Kde je to možné, je kromě toho preferován přímý přístup k elektronickým zdravotním záznamům za účelem monitorování/auditů zdrojových dat, a ve všech případech Poskytovatel zajistí monitorovi/auditorovi stejnou úroveň přístupu ke zdrojovým záznamům, jako inspektorům."

7.3 Smluvní strany sjednávají, že pro účely této Objednávky se Smlouva mění a doplňuje o následující nový odstavec: "Protikorupční článek. Poskytovatel prohlašuje, zaručuje a zavazuje se, že k datu účinnosti této Smlouvy a až do uplynutí doby platnosti nebo ukončení každé Objednávky nebo Smlouvy (i) Poskytovatel a, podle jeho nejlepšího vědomí, Zástupci poskytovatele nebudou přímo ani nepřímo nabízet, platit, slibovat platbu nebo nedovolí takovou nabídku, příslib či platbu čehokoli hodnotného jakékoli osobě nebo organizaci za účelem získat nebo neztratit obchod ani jakoukoli jinou nepatřičnou výhodu v souvislosti se Smlouvou, nebo nebudou jiným způsobem porušovat jakékoli Příslušné předpisy, pravidla a nařízení týkající se nebo související s veřejným nebo obchodním úplatkářstvím či korupcí (dále jen "**Protikorupční zákony**"), (ii) že spisy, účty, záznamy a faktury Poskytovatele související se Smlouvou nebo jakoukoli prací vykonávanou pro nebo jménem Společnosti jsou a budou úplné a přesné a (iii) že Společnost může tuto Smlouvu ukončit v případě, že (a) Poskytovatel nebo Zástupci poskytovatele nebudou dodržovat Protikorupční zákony nebo ustanovení tohoto článku nebo (b) pokud se Společnost v dobré víře domnívá, že Poskytovatel nebo Zástupci poskytovatele porušili, mají v úmyslu porušit nebo způsobili porušení Protikorupčních zákonů. Pokud Společnost požaduje, aby Poskytovatel vyplnil potvrzení o dodržování Protikorupčních zákonů, může tuto Smlouvu ukončit také v případě, že Poskytovatel (1) nevyplní potvrzení o dodržování Protikorupčních zákonů, (2) nevyplní je pravdivě a přesně nebo (3) nedodrží podmínky tohoto prohlášení. Pro účely této části se za Zástupce Poskytovatele považují navíc majitelé, ředitelé, úředníci nebo jiné třetí strany jednající pro nebo jménem Poskytovatele. "

6.4. Smluvní strany sjednávají, že pro účely této Objednávky se Smlouva mění a doplňuje o následující nový odstavec: "Uveřejnění Smlouvy. Smluvní strany prohlašují, že informace týkající se finanční a léčebné stránky Klinického hodnocení a informace obsažené v Příloze A a v Protokolu č. 20110265, jež jsou součástí této Smlouvy, představují obchodní tajemství ve smyslu § 504 občanského zákoníku, čl. 39 Dohody o

obchodních aspektech práv k duševnímu vlastnictví (Dohody TRIPS), § 3 odst. 1 zákona o registru smluv a § 9 odst. 1 zákona o svobodném přístupu k informacím, neboť jakékoliv uveřejnění těchto informací či jejich sdělení třetí straně, by mohlo mít podstatný dopad na bezpečnost Subjektů a konkurenční postavení Společnosti. Poskytovatel a Společnost se zavazují, že v případě, kdy bude povinen/povinna uveřejnit tuto smlouvu, učiní tak bez zveřejnění obchodního tajemství podle tohoto článku smlouvy." Uveřejnění provede Poskytovatel, a to tak, že uveřejní, zpřístupní či poskytne k uveřejnění výlučně tu verzi této Smlouvy, kterou mu za tímto účelem připraví a poskytne Společnost nejpozději v den podpisu této Smlouvy, a to v strojově čitelném formátu v elektronické podobě zasláním na emailovou adresu okh@vfn.cz .

Finanční rozpočet pro toto Klinické hodnocení je stanoven v celkové částce 7 596 478,- Kč, Tato předpokládaná maximální částka představuje odměnu za maximální počet pacientů, kteří absolvují všechny návštěvy dle Protokolu.

6.5 Součástí této Objednávky jsou následující přílohy:

Příloha A

Vzor informovaného souhlasu

Certifikát pojištění a pojistné podmínky

Protokol KH

NA DŮKAZ TOHO strany pověřily své řádně zmocněné zástupce, aby tuto Objednávku podepsali.

AMGEN S.R.O.

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

MUDr. Olga Kaucká Kroftová, Ph.D., MBA
Funkce: prokurista Společnosti

Mgr. Dana Jurásková, Ph.D., MBA
Funkce: ředitelka

Datum: _____

Datum: _____

AMGEN S.R.O.

MUDr. Silvia Přitasilová
Funkce: prokurista Společnosti

Datum: _____

Prohlášení Hlavní zkoušející:

tohoto Klinického hodnocení (20110265), tímto potvrzují, že jsem se seznámila s Protokolem a všemi dokumenty předanými Společností k provedení Klinického hodnocení. Byla jsem seznámena se Smlouvou a Objednávkou uzavřenou mezi Společností a Poskytovatelem a budu dodržovat povinnosti v ní stanovené či vyplývající ze Správné klinické praxe Hlavnímu zkoušejícímu.