

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**"), Thomayerovou nemocnicí, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč, Česká republika, IČ: 00064190, DIČ: CZ00064190, zapsanou v obchodním rejstříku vedeném u Městského soudu v Praze, oddíl Pr, vložka 1043, zřízená Ministerstvem zdravotnictví ČR, úplné znění zřizovací listiny č.j. MZDR 17268-IV/2012, zastoupenou ředitelem doc. MUDr. Zdeňkem Benešem, CSc. (dále jen "**Zdravotnické zařízení**") a prof. MUDr. Milanem Bayerem, CSc., Vídeňská 800, 14059, Praha 4-Krč, bydliště: Česká republika, datum narození: 18. 7. 1956 (dále jen "**Hlavní zkoušející**"), v souladu s ustanoveními Rámcové smlouvy o Klinickém hodnocení (číslo smlouvy 172466) (dále jen "**Smlouva**"), jimiž se bude řídit.

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 Kaucovou Kroftovou, Ph.D., MBA, MUDr. Silvií Přitasilovou, Mgr. Martinou Hauserovou a MVDr. Tomášem Březinou, prokuristy Společnosti. Každý prokurista je oprávněn činit za společnost právní úkony, k nimž dochází při provozu podniku společnosti, přičemž každý prokurista jedná a podepisuje se za společnost společně s jedním dalším prokuristou

1. ROZHODNÁ USTANOVENÍ A DATUM ÚČINNOSTI

1.1 Rozhodná ustanovení. Podpisem této Objednávky smluvní strany sjednávají, 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 stanoveny přímo zde. Smluvní strany této Objednávky sjednávají, že pro účely Objednávky se pojem "**Poskytovatel**", jak je užíván zde a ve Smlouvě, vymezuje tak, že zahrnuje všechny smluvní strany a její příslušné zástupce odlišné od Společnosti, která je definována výše. Pojmy zde použité ale nedefinované budou mít význam přiznávaný těmto pojmům dle Smlouvy.

1.2 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 anebo do předčasného ukončení, jak je zde vymezeno.

1.3 České právní předpisy. Aniž by byla dotčena širše jeho závazků, Poskytovatel splní ustanovení zákona č. 101/2000 Sb. z., 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. Protokolom Klinického hodnocení je Protokol Společnosti č. 20130173 nazvaný "Prospektivní, multicentrické, jednoramenné klinické hodnocení sledující účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku denosumabu u dětských pacientů s osteogenesis imperfecta", včetně svých dodatků (dále jen "**Protokol**").

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 zabývajícími 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 nevyplývá 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 Dohled. Hlavní zkoušející bude dohlížet a bude odpovídat za všechny činnosti vykonávané členy studijního týmu nebo dalšími externími pracovníky, na které Hlavní zkoušející deleguje některé ze svých úkolů vyplývajících z Protokolu. Hlavní zkoušející zajistí dodržování Protokolu za všech okolností.

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 předtím, než je Subjektu umožněno účastnit se Klinického hodnocení. Tento informovaný souhlas opravňuje Společnost k použití Biologického materiálu (jak je zde dále definován) 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: Denosumab (dále jen "**Hodnocený přípravek**"). Pokud za zajištění Hodnoceného přípravku pro Klinické hodnocení odpovídá Poskytovatel, Společnost uhradí Poskytovateli náklady na pořízení Hodnoceného přípravku tak, jak budou podrobně vyčísleny v řádné faktuře. Takový nákup nebo úhrada nepřevyší částku uvedenou v Příloze A. Poskytovatel se zavazuje a prohlašuje, že nebude od Subjektu či třetí strany požadovat platbu či úhradu nákladů za Hodnocený přípravek nebo za takový Hodnocený přípravek, který je poskytován bezúplatně či který je hrazen 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, které je specifikováno v Příloze A (dále jen "**Potřebné vybavení**"). Takové Potřebné vybavení bude Poskytovateli zapůjčeno Společností nebo jejími zástupci k použití v Klinickém hodnocení.

5.2 Doručení. V případě potřeby Společnost nebo její zástupce zajistí doručení Potřebného vybavení Poskytovateli, a to na adresu uvedenou v příloze A.

5.3 Instalace Potřebného vybavení. Společnost nebo její zástupci poskytnou k instalaci vybavení uvedené v Příloze A.

6. ÚHRADA

6.1 Úhrada a platební podmínky jsou stanoveny v Příloze A, která je součástí této Objednávky.

7. RŮZNÉ

7.1 Hlavní zkoušející si je vědom a souhlasí s tím, že jeho osobní údaje včetně jména, kontaktních údajů, finančních informací týkajících se mimo jiné odměny a náhrady nákladů a další osobní údaje ve spojení s účastí Hlavního zkoušejícího v Klinickém hodnocení, budou zpracovávány jak elektronicky, tak manuálně Společností a jejími pobočkami a smluvními partnery tak, aby mohla Společnost a její pobočky dostát povinnostem uloženým právními předpisy, směrnicemi nebo správními orgány, a pro další účely, včetně výběru možných zkoušejících pro budoucí Klinická hodnocení nebo organizování bezpečnostních hlášení. Hlavní zkoušející si je dále vědom a souhlasí s tím, že jeho osobní údaje mohou být, je-li to pro tyto účely nezbytné, poskytnuty správním orgánům a etickým komisím. Hlavní zkoušející rozumí a souhlasí s tím, že využití a sdílení osobních údajů Společností může zahrnovat využití a sdílení i v jiných zemích, než kde Hlavní zkoušející působí. Těmito zeměmi mohou být např. Spojené státy americké, Japonsko, Kanada, Austrálie, Nový Zéland, Švýcarsko nebo země Latinské Ameriky či Asie. Hlavní zkoušející si je dále vědom, že ne všechny země, do nichž mohou být osobní údaje předány, nabízejí stejnou úroveň ochrany soukromí osobních údajů. Poskytovatel má nárok vyžádat si přístup ke svým osobním údajům, které Společnost nebo její pobočky uchovávají, a v případě potřeby má i nárok na opravu těchto údajů.

7.2 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.

7.3 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. 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."

7.4 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 Smlouvy a až do uplynutí doby platnosti nebo ukončení 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 s 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 s Smlouvou nebo jakoukoli prací vykonávanou pro nebo jménem Společnosti jsou a budou úplné a přesné a (iii) že Společnost může 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 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 jednajících pro nebo jménem Poskytovatele."

7.5 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. 20130173, 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. Za zveřejnění Smlouvy je odpovědné Zdravotnické zařízení, a to tak, že zveřejní, zpřístupní či poskytne ke zveřejnění výlučně tu verzi této Smlouvy, kterou mu za tímto účelem připraví a poskytne Společnost"

Finanční rozpočet pro toto Klinické hodnocení je stanoven v celkové částce 866 000,- Kč, Tato předpokládaná maximální částka představuje odměnu za maximální počet pacientů, kteří absolvují všechny návštěvy dle Protokolu.

7.6 Společnost prohlašuje, že v souvislosti s Klinickým hodnocením, které je předmětem této Objednávky neuzavřela a neuzavře bez účasti Zdravotnického zařízení s Hlavní zkoušející či spoluzkoušejícími žádnou další smlouvu upravující jejich vzájemná práva a povinnosti.

7.7 Součástí této Objednávky jsou následující přílohy:

Příloha A Rozpočet

Příloha B Protokol klinického hodnocení (u Hlavního zkoušejícího na centru)

Příloha C Povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Příloha D Souhlas lokální a multicentrické etické komise

Příloha E Certifikát pojištění

Příloha F vzor Informovaného souhlasu

Příloha G vzor CRF

Příloha H výpis z obchodního rejstříku

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

AMGEN S.R.O.

THOMAYEROVA NEMOCNICE

(podpis)

Funkce: prokurista společnosti

Datum: _____

(podpis)

Doc. MUDr. Zdeněk Beneš, CSc.

Funkce: ředitel nemocnice

Datum: _____

AMGEN S.R.O.

Prof. MUDr. MILAN BAYER, CSc.

(podpis)

Funkce: prokurista společnosti

Datum: _____

(podpis)

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Funkce: hlavní zkoušející

Datum: _____