
**DOHODA O ZMĚNĚ ČÍSLO 2 SMLOUVY O PROVEDENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ
HUMÁNNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVU**

uzavřené mezi

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

a

Masarykův onkologický ústav

a

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Název klinického hodnocení: **A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies (PETRA)**

Kód klinického hodnocení: **D9720C00001**

Číslo místa klinického hodnocení: **1901**

Místo klinického hodnocení: **Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 543/7
656 53 Brno**

DOHODA

SMLUVNÍ STRANY

- (1) **AstraZeneca Czech Republic s.r.o.**, se sídlem U Trezorky 921/2, Jinonice, 158 00 Praha 5, IČO 63984482, zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, spis. zn. C 38105 (“**Společnost**”); a
- (2) **Masarykův onkologický ústav**, se sídlem Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno, IČO 00209805, zastoupený prof. MUDr. Markem Svobodou, Ph.D., ředitelem (“**Poskytovatel**”); a
- (3) **XXXXXXXXXXXXXXXX**, evidenční číslo České lékařské komory XXXXXXXXX, nar. XXXXXX, kontaktní adresa Masarykův onkologický ústav se sídlem Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno, zaměstnanec Poskytovatele (“**Hlavní zkoušející**”)

společně jako “**Smluvní strany**” a jednotlivě jako “**Smluvní strana**”.

PREAMBULE

- (a) Smluvní strany si přejí změnit Smlouvu o provedení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku ze dne 14.7.2021, v platném znění („**Smlouva**“).
- (b) Smluvní strany si přejí být nadále vázány Smlouvou ve znění této dohody („**Dohoda**“).
- (c) Smluvní strany předpokládají, že Klinické hodnocení nebude ukončeno do 30. ledna 2025, a tedy musí být podle Nařízení EU 536/2014 (“**CTR**“) převedeno do režimu CTR.
- (d) Tato Dohoda podléhá uveřejnění v registru smluv podle zák. č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv (zákon o registru smluv), v platném znění („**Zákon o registru**“), a to spolu se Smlouvou, nebyla-li již dříve Smlouva v registru smluv uveřejněna. Smluvní strany se dohodly, že Poskytovatel tuto Dohodu ve znění, které si Smluvní strany předem písemně odsouhlasí, vloží do registru smluv, včetně metadat. Poskytovatel se zavazuje zaslat Dohodu do registru smluv neprodleně po podpisu Dohody, nejpozději však do 30 dnů od obdržení Dohody podepsané oběma Smluvními stranami. Současně se Poskytovatel zavazuje v průvodním formuláři pro uveřejnění vyplnit ID datové schránky Společnosti, aby Společnost obdržela automaticky potvrzení o uveřejnění. ID datové schránky Společnosti je s9wnt2d.
- (e) Hodnota Smlouvy ve znění této Dohody pro účely uveřejnění v registru smluv činí (bez DPH) 14 918 018 Kč.

DATUM ÚČINNOSTI

Datem účinnosti této Dohody je datum dne uveřejnění této Dohody v registru smluv podle Zákona o registru nebo datum převedení Klinického hodnocení do režimu CTR podle toho, které datum nastane později.

1. DEFINICE

Není-li v této Dohodě výslovně uvedeno jinak, mají výrazy označené velkým písmenem význam, jaký je těmto výrazům udělen v Příloze A této Dohody, příp. přímo ve Smlouvě (včetně Přílohy B a Přílohy C) ve znění této Dohody.

2. ZMĚNY

- 2.1 Příloha A Smlouvy se nahrazuje novým zněním uvedeným v Příloze A této Dohody jako její nedílná součást.
- 2.2 Smluvní strany berou na vědomí, že v důsledku převedení Klinického hodnocení do režimu CTR je nutno nově dodržovat požadavek na archivaci podle CTR. Obsah Základního dokumentu klinického hodnocení je tedy nutno archivovat alespoň po dobu 25 let od ukončení Klinického hodnocení. Zdravotní dokumentace subjektů hodnocení je však archivována v souladu s vnitrostátními právními předpisy.
- 2.3 Společnost bude zpracovávat přísl. zprávy o průběhu Klinického hodnocení v rozsahu stanoveném Právními předpisy a tyto v termínech stanovených Právními předpisy a v souladu s nimi předkládat přísl. orgánům a subjektům (např. Etické komisi, Poskytovateli e-mailem na studie@mou.cz); pro zamezení pochybnostem, obdobná povinnost stanovená Právními předpisy pro Hlavního zkoušejícího tým není dotčena.
- 2.4 Pokud se pro Klinické hodnocení používá systém WBDC, poskytne Společnost Hlavnímu zkoušejícímu kopie elektronických formulářů hlášení o případu a souvisejících údajů (údaje o konci studie). Hlavní zkoušející a Poskyvatel jsou společně odpovědní za uchovávání údajů o ukončení studie v souladu s pokyny ICH, místními předpisy a interním postupem pracoviště pro archivaci elektronických dokumentů, přičemž pravidelně kontrolují jejich životaschopnost a možnost vyhledání. Stejně jako ostatní dokumenty Klinického hodnocení by měly být údaje uloženy na bezpečném a chráněném místě, aby se zabránilo jejich náhodnému nebo předčasnému zničení. Data (elektronické formuláře) jsou považována za součást Základního dokumentu, ale mohou být uložena odděleně.
- 2.5 Smluvní strany berou na vědomí, že v důsledku převedení Klinického hodnocení do režimu CTR je nutno nově plnit oznamovací povinnosti vůči SÚKL a/nebo etické komisi prostřednictvím CTIS.
- 2.6 Smluvní strany berou na vědomí, že v důsledku převedení Klinického hodnocení do režimu CTR je nutno nově dodržovat pravidla pro podávání bezpečnostních zpráv, souhrnu výsledků Klinického hodnocení a zprávy o Klinickém hodnocení podle CTR (včetně pravidla transparentnosti pro zveřejňování některých dokumentů prostřednictvím CTIS). Na oznámení a zprávy vydané před převedením Klinického hodnocení do režimu CTR se zpětně nevztahují požadavky na transparentnost, takže např. inspekční zprávy či oznámení není potřeba vkládat do CTIS.
- 2.7 Smluvní strany berou na vědomí, že v důsledku převedení Klinického hodnocení do režimu CTR se očekává, že se aktualizuje označení těch šarží léčivých přípravků, které budou nově označovány po převedení Klinického hodnocení do režimu CTR. Není však potřeba proaktivně přeznačovat léčivé přípravky, které byly označeny před převedením Klinického hodnocení do režimu CTR. Staré označení může být použito i po převedení Klinického hodnocení do režimu CTR v případě šarží léčivých přípravků vyrobených po převedení Klinického hodnocení do režimu CTR, pokud nové označení ještě není schváleno v rámci žádosti o převedení Klinického hodnocení do režimu CTR.
- 2.8 Smluvní strany berou na vědomí, že v důsledku převedení Klinického hodnocení do režimu CTR (pokud se jedná o mezinárodní Klinické hodnocení) všechny dokumenty společně pro všechny členské státy, které jsou zahrnuty do zprávy o posouzení žádosti o převedení

Klinického hodnocení do režimu CTR, kromě protokolu (tedy např. brožura pro zkoušejícího, dokumentace k hodnocenému léčivému přípravku), musí být harmonizovány. Pokud jde o protokol, ten musí být rovněž harmonizován, avšak pokud nelze dosáhnout úplné harmonizace protokolu z důvodu různých vnitrostátních požadavků, pak lze vytvořit pouze konsolidovaný protokol (harmonizovaný protokol je takový, který obsahuje shodné zkušební postupy ve všech členských státech schválených v rámci EU/EHP, zatímco konsolidovaný protokol je takový, ve kterém se postupy v jednotlivých členských státech liší, ale samotný dokument protokolu je shodný). Zadávatel se proto zavazuje v případě potřeby včas poskytnout Hlavnímu zkoušejícímu všechny aktualizované dokumenty.

2.9 Kde CTR ukládá Smluvním stranám nějaké povinnosti, je za jejich splnění odpovědná ta Smluvní strana, pro kterou taková povinnost z CTR vyplývá.

2.10 Článek 2. Smlouvy se doplňuje tímto zněním:

„2.5 Společnost uzavře se společností OFTALPRO s.r.o., se sídlem Mendlovo náměstí 907/1a, 603 00 Brno, IČO 29224527 na oční vyšetření samostatnou smlouvu.“

2.11 Příloha B – PLATBA, Odměna Poskytovatele se nahrazuje následujícím zněním:

Společnost není povinna zaplatit žádnou finanční částku za Subjekty klinického hodnocení:

- s nimiž „ustal kontakt“ (“lost to follow-up“) či u nichž nebyla provedena všechna vyšetření podle Protokolu (a to v obou případech z důvodu pochybení na straně Poskytovatele, Hlavního zkoušejícího nebo členů Studijního týmu) nebo
- které byly nesprávně zařazeny podle vstupních a vylučovacích kritérií uvedených v Protokolu

a zároveň není možné, a to ani z části využít údaje ohledně výše uvedených Subjektů hodnocení pro účely Klinického hodnocení. Je-li možné využít údaje shromážděné Poskytovatelem a Hlavním zkoušejícím alespoň částečně, bude za tyto subjekty klinického hodnocení uhrazena odměna v poměrné výši.

V souladu s AstraZeneca globálními politikami provede Společnost platbu dle této Smlouvy pouze v případě, že služby, za které má být platba provedena, byly již skutečně provedeny.

Společnost má právo na úhradu smluvní pokuty ve výši XXXXXXXX za jakoukoliv závažnou odchylku od Protokolu způsobenou Poskytovatelem, Hlavním zkoušejícím nebo Studijním týmem. Společnost je povinna každou závažnou odchylku nejdříve projednat s Poskytovatelem a umožnit Poskytovateli zjednat nápravu (je-li náprava z povahy věci možná). Teprve v případě, že Poskytovatel nezjedná v přiměřené lhůtě nápravu, je Společnost oprávněna požadovat uhrazení smluvní pokuty.

Odměna stanovená paušální částkou za dané období se poměrně sníží v závislosti na skutečné době poskytování služeb, za něž odměna přísluší, jestliže tyto služby budou poskytovány pouze po část daného období.

XX
XX
XXXXXXXXXXXX

2.12 Příloha C – Vybavení, záznamy a zdroje, Článek 1 Plánovaný nábor Subjektů klinického hodnocení se aktualizuje následujícím způsobem:

Předpokládaný počet zařazených Subjektů klinického hodnocení: XXXXXXXX
XXXXXXXX
XXXXXXXX

Předpokládaný počet randomizovaných Subjektů klinického hodnocení: XXXXXXXX
XXXXXXXX
XXXXXXXX

Předpokládané datum zařazení posledního Subjektu hodnocení do Klinického hodnocení: XXXXXXXX

Předpokládané datum dokončení Klinického hodnocení posledním Subjektem hodnocení: XXXXXXXX

2.13 Příloha C – Vybavení, záznamy a zdroje, Článek 3 Materiály poskytnuté Místem klinického hodnocení se doplňuje o:

- XXXXXXXXXXXX

2.14 Příloha C – Vybavení, záznamy a zdroje, Článek 4.5 Náhrada poskytovaná Subjektům klinického hodnocení se upravuje a doplňuje o toto znění:

XX
XX
XXXXXXXXXXXX

3. ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

3.1 Ustanovení Smlouvy nedotčená touto Dohodou platí v původním rozsahu a znění.

3.2 Tato Dohoda je vyhotovena ve třech stejnopisech a každá Smluvní strana obdrží po jednom. Tato Dohoda může být podepsána elektronicky s elektronickým, zejm. zaručeným nebo kvalifikovaným, podpisem.

3.3 XXX
XX
XX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.

ODSOUHLASENO SMLUVNÍMI STRANAMI K DATU, JAK NÍŽE UVEDENO.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Masarykův onkologický ústav

Podpis

Podpis

Jméno: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Jméno: prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Funkce: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Funkce: ředitel

Datum: 22. 4. 2024

Datum: 25. 4. 2024

Hlavní zkoušející

Podpis

Jméno: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Datum: 24. 4. 2024

PŘÍLOHA A – DEFINICE

“**Biologické materiály**” znamená jakékoliv humánní biologické materiály včetně, avšak nikoliv pouze, krve, tělesných tkání, plazmy a jiného materiálu obsahujícího lidské buňky.

“**Dokumentace klinického hodnocení**” znamená všechny záznamy, účty, poznámky, zprávy, data, komunikaci a další dokumentaci vzniklé v souvislosti s Klinickým hodnocením a/nebo Hodnoceným léčivým přípravkem nebo nezbytné pro hodnocení a rekonstrukci Klinického hodnocení, ať již v písemné, elektronické, optické nebo jiné podobě, včetně všech zaznamenaných původních pozorování a záznamů klinických činností, jako jsou CRF a všechny další zprávy apod. Dokumentace klinického hodnocení zahrnuje především, nikoli však pouze, Základní dokument klinického hodnocení.

“**Duševním vlastnictvím**” se rozumí veškerá práva vztahující se k myšlenkám, vzorcům, vynálezům, objevům, know-how, datům, databázím, dokumentaci, zprávám, materiálům, zápisům, vzorům, počítačovému softwaru, procesům, principům, metodám, technikám a jiným informacím, včetně patentů, ochranných známek, servisních značek, obchodních názvů, zapsaných průmyslových vzorů, práv k průmyslovým vzorům, autorských práv a jakýchkoliv práv nebo vlastnictví podobných některému z výše uvedených, a to v jakékoli části světa, ať už jsou registrovaná či nikoli, společně s právem žádat o registraci těchto práv.

“**Důvěrné informace**” znamenají (i) podmínky této Smlouvy a (ii) veškeré obchodní, zaměstnanecké, patientské nebo zákaznické informace nebo údaje v jakékoli formě, které jsou sděleny nebo jinak vstoupí do držení Smluvní strany, přímo nebo nepřímo, v souvislosti s touto Smlouvou a které jsou důvěrné povahy (včetně, nikoli však výlučně, Dokumentace klinického hodnocení, veškerých informací týkajících se obchodních záležitostí, operací, výrobků a jejich složení a ingrediencí, technických procesů a postupů,

metodiky, vzorců, plánů, záměrů, projekce, know-how, Duševního vlastnictví, obchodního tajemství, tržních příležitostí, dodavatelů, zákazníků, marketingové činnosti, prodeje, softwaru, počítačových a telekomunikačních systémů, nákladů a cen, mezd, účetnictví, financí a personálu). Důvěrné informace mohou být v jakékoli formě.

“**Etická komise**” je orgánem Státního ústavu pro kontrolu léčiv a vykonává etický dohled nad klinickým hodnocením a provádí etický přezkum, zahrnující etické, lékařské a vědecké aspekty, žádostí o povolení klinického hodnocení, žádosti o povolení významné změny klinického hodnocení a vydává stanoviska v rozsahu a způsobem podle Příslušných předpisů.

“**Hodnoceným léčivým přípravkem**” se rozumí zkoumaný(é) léčivý(é) přípravek(ky), jakékoliv placebo a jakékoli srovnávací léčivo zkoumané a testované v rámci Klinického hodnocení, jak specifikováno v Protokolu.

“**Klinické hodnocení**” je klinické hodnocení specifikované na přední straně této Smlouvy a blíže popsané v Protokolu.

“**Materiály**” jsou jakékoli pomůcky, zdravotnické prostředky, zařízení, materiály a spotřební materiály (s výjimkou Hodnoceného léčivého přípravku), dokumenty, data, software a informace poskytnuté v souladu s touto Smlouvou Poskytovateli a/nebo Hlavnímu zkoušejícímu a/nebo dalším členům Studijního týmu v souvislosti s Klinickým hodnocením.

“**Místo klinického hodnocení**” jsou prostory Poskytovatele, kde probíhají činnosti vztahující se ke Klinickému hodnocení.

“**Závažný neočekávaný nežádoucí účinek**”, “**Nežádoucí příhoda**“ a “**Závažná nežádoucí příhoda**“ mají význam uvedený v Protokolu.

“**Osobní údaje**“ znamenají jakékoli informace týkající se identifikované nebo identifikovatelné fyzické osoby (“**Subjekt**

údajů“); identifikovatelná fyzická osoba je taková osoba, kterou lze identifikovat, přímo či nepřímo, zejména odkazem na identifikátor, jako je jméno, identifikační číslo, lokalizační údaje, online identifikátor nebo jeden či několik specifických prvků týkajících se fyzické, fyziologické, genetické, mentální, ekonomické, kulturní nebo sociální identity této fyzické osoby.

“Platbou nebo Převodem hodnoty” se rozumí přímý nebo nepřímý/zprostředkovaný přenos čehokoli hodnotného, ať už peněz, věcí nebo jiných majetkových hodnot, v souvislosti s vývojem nebo prodejem léčivých přípravků.

“Požadavek Subjektu údajů” znamená požadavek Subjektů hodnocení, Hlavního zkoušejícího a/nebo členů Studijního týmu uplatněný v souvislosti se zpracováním jejich Osobních údajů v souvislosti se Smlouvou.

“Porušení vyžadující oznámení” znamená Porušení zabezpečení osobních údajů v souvislosti s jakýmikoli Osobními údaji Subjektů hodnocení nebo Hlavního zkoušejícího nebo členů Studijního týmu, které jsou zpracovávány v souvislosti se Smlouvou, a je pravděpodobné, že toto porušení představuje ohrožení práv a svobod Subjektu údajů.

“Porušení zabezpečení osobních údajů” znamená porušení bezpečnosti při nakládání s Osobními údaji vedoucí k nahodilému nebo nezákonnému zničení, ztrátě, změně nebo neoprávněnému sdělení Osobních údajů, které jsou předány, uloženy nebo jinak zpracovány, či k přístupu k nim.

“Protokolem” se rozumí protokol Klinického hodnocení, který popisuje cíle, plán, metodiku, statistické rozvahy a organizaci Klinického hodnocení. Pojem Protokol zahrnuje následně verze protokolu a změny protokolu.

“Přičleněná osoba” je podnikatelský subjekt, který přímo či nepřímo kontroluje Smluvní stranu, je jí kontrolován nebo je pod společnou kontrolou s ní, přičemž výrazem "kontrola" rozumí přímé nebo nepřímé držení 50% nebo

většího podílu na hlasovacích právech nebo na zisku či majetku takového subjektu.

“Příslušné předpisy” znamenají všechny příslušné obecně závazné mezinárodní, národní, regionální a místní předpisy, včetně, nikoli však pouze, nařízení EU 536/2014 a zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů; závazná opatření a jiné výstupy Regulačních úřadů a dále obecně akceptované či závazné kodexy a principy Správné laboratorní praxe (GLP), Správné klinické praxe (GCP) a správné lékárenské praxe vztahující se ke Klinickému hodnocení a činnostem nebo vztahům, právům a povinnostem v rámci této Smlouvy nebo s ní související, včetně, mimo jiné, právních předpisů upravujících zpracování osobních údajů (zejména, nikoli však pouze nařízení EU 2016/679); uvedené předpisy vždy v platném znění, příp. ve znění předpisů je nahrazujících.

“Regulačním úřadem” se rozumí jakýkoliv mezinárodní, národní, regionální nebo místní orgán, úřad či inspekce jakékoli země či nadnárodního uskupení mající jurisdikci nad kteroukoli z činností zamýšlenou touto Smlouvou, Klinickým hodnocením nebo Smluvní stranou.

“Správná klinická praxe” neboli **“GCP”** má význam definovaný v pokynech pro správnou klinickou praxi Mezinárodní konference o harmonizaci v aktuálním znění.

“Studijní tým” zahrnuje všechny fyzické osoby, které Poskytovatel a/nebo Hlavní zkoušející zapojil se souhlasem Společnosti do provádění Klinického hodnocení v Místě klinického hodnocení.

“Subjekt hodnocení” je fyzická osoba zařazená Hlavním zkoušejícím do Klinického hodnocení v souladu s Protokolem a Příslušnými předpisy.

“Událostí vyšší moci” se rozumí jakákoli okolnost mimo rozumnou kontrolu Smluvní strany, včetně války nebo jiného působení vojenských sil, terorismu, vzpoury, povstání,

sabotáže, vandalismu, havárie, požáru, povodně, jiné vyšší moci, stávkou, blokády nebo jiných pracovních sporů (ať už budou či nebudou zahrnovat zaměstnance příslušné Smluvní strany) nebo legislativního nebo administrativního vměšování, které nebylo možné zabránit nebo ji zmírnit uplatněním přiměřené péče této Smluvní strany. Události vyšší moci není taková z výše uvedených událostí, která vznikla předtím, než příslušná Smluvní strana s vědomím takové události převzala závazek, jehož splnění je takovou událostí dotčeno.

“Ukončením Klinického hodnocení” se rozumí poslední návštěva posledního Subjektu hodnocení, nebo pozdější skutečnost, je-li tak v Protokolu stanoveno.

“Uzavřením Místa klinického hodnocení” se rozumí doručení zprávy Společnosti Hlavnímu zkoušejícímu o tom, že Společnost uzavřela Místo klinického hodnocení pro provádění Klinického hodnocení.

“Vyvinutá technologie” zahrnuje veškeré vynálezy, objevy, zlepšení nebo vývoj na straně Poskytovatele, Hlavního zkoušejícího nebo Studijního týmu (ať již jednotlivě či ve spolupráci s ostatními) v průběhu nebo jako výsledek Klinického hodnocení, které se přímo vztahují k Hodnocenému léčivému přípravku nebo jeho použití.

“Zadavatel” je společnost specifikovaná v bodu (b) preambule.

“Základní dokument klinického hodnocení” je dokument, který obsahuje důležité dokumenty související s Klinickým hodnocením, které umožňují ověřovat provádění Klinického hodnocení a kvalitu získaných údajů s ohledem na všechny charakteristiky Klinického hodnocení, zejména včetně toho, zda je Klinické hodnocení nízkointervenčním klinickým hodnocením. Základní dokument klinického hodnocení je na vyžádání snadno dostupný a přímo přístupný Regulačním úřadům. Základní dokument

klinického hodnocení je součástí Dokumentace klinického hodnocení.

“Záznamy o pacientovi” neboli **“CRF”** znamená tištěný dokument (**“pCRF”**), optický nebo elektronický dokument (**“eCRF”**) nebo databázi určenou k zaznamenávání všech informací, které jsou hlášeny Společností o každém Subjektu hodnocení, jak vyžaduje Protokol.

“Zmocněnec” je osoba písemně určená Společností, která vykonává ve vztahu ke Klinickému hodnocení činnosti jménem Společnosti a která může zahrnovat Přičleněnou osobu. Zmocněncem je i monitor.