Smlouva o provedení klinické studie

**Bioinova, a.s.**

se sídlem: Vídeňská 1083, 142 00 Praha 4,

zastoupená: **MUDr. Petrem Bauerem, Ph.D.**, předsedou představenstva a **Ing. Vladimírem Schwarzem**, členem představenstva

IČO: 28452682

DIČ: CZ28452682

Bankovní spojení: Komerční banka, a.s.,

č. účtu: **XXX**

dále jen **zadavatel**

a

**Krajská zdravotní, a.s.**

se sídlem: Sociální péče 3316/12a, 400 11 Ústí nad Labem

zastoupená: **MUDr. Taťánou Soharovou**, generální ředitelkou

IČO: 25488627

DIČ: CZ25488627

Bankovní spojení: ČSOB

č. účtu: 216686400/0300

dále jen **zdravotnické zařízení**

a

**XXX**

dále jen **hlavní zkoušející**

uzavírají v souladu s ustanovením § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb. občanského zákoníku a § 12 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů tuto

**s m l o u v u :**

**I.**

**Předmět a účel smlouvy**

1) Předmětem smlouvy je klinické hodnocení humánního léčivého přípravku moderní terapie BiCure© ortho MSCp, název studie „Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells seeded on a 3D scaffold in treatment of knee cartilage defects. A randomized, controlled, open-label, multi-centre clinical trial.“ (Účinnost autologních mezenchymálních kmenových buněk z kostní dřeně na 3D nosiči v léčbě poškození kolenní chrupavky. Randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, multicentrická klinická studie)**,** kód protokolu studie OA-orMSCp-01, dále jen „**studie“**.

2) Účelem smlouvy je stanovit podmínky k provedení studie a vymezit práva a povinnosti smluvních stran pro průběh a zpracování studie.

**II.**

**Vyžádání povolení a souhlasu k zahájení studie**

Studie bude provedena na základě povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a souhlasných stanovisek lokální a multicentrické etické komise, které tvoří **přílohy č. 1, 2** a **3** této smlouvy. Příloha č. 2, souhlas lokální etické komise, bude doplněna po získání daného povolení.

**III.**

**Místo a doba provedení studie a řešitelské centrum**

1. Studie bude provedena v **Nemocnici Teplice** (dále jen „**řešitelské centrum“**) na Ortopedickém oddělení pod vedením hlavního zkoušejícího **XXX**.
2. Odběr kostní dřeně (2. návštěva u pacientů randomizovaných k užití hodnoceného přípravku) bude zajištěn mimo řešitelské centrum, a to konkrétně v Tkáňovém zařízení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Pooperační MRI budou zajištěna na Radiologické klinice Fakulty zdravotnických studií Univerzity J.E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z. Tyto úkony budou zajištěny smluvně.
3. Studie bude provedena v předpokládané době zhruba 55 měsíců ve lhůtě od 1. 6. 2024 do 31. 12. 2028.

**IV.**

**Základní podmínky pro zpracování studie**

1) Zkoušející provede studii při dodržení platných právních předpisů ČR a EU, a to zejména č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů; zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování; vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (nejpozději od 31.1.2025 bude nahrazena Nařízením (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních léčivých přípravků ) a Nařízení (EU) č. 2016/679 o ochraně osobních údajů (GDPR), a ve shodě se základními podmínkami a zásadami stanovenými:

a) v povolení k provedení studie vydaném SÚKLem a dalšími institucemi uvedenými v čl. II. smlouvy,

b) v platné verzi protokolu studie vydané zadavatelem a schválené SÚKLem a příslušnými etickými komisemi. Tento protokol s kódem OA-orMSCp-01 a názvem „Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells seeded on a 3D scaffold in treatment of knee cartilage defects. A randomized, controlled, open-label, multi-centre clinical trial.“ lze měnit jen se souhlasem všech smluvních stran a změny musí být provedeny písemně,

c) v platné verzi souboru informací pro zkoušejícího nazvaném „Suspension of human autologous MSC (BiCure® ortho MSCp; orMSCp) in 1.4 mL of plasma in treatment of knee cartilage defects“, obsahující veškeré v současné době známé informace o léčivém přípravku použitém v klinické studii a jeho vlastnostech. Soubor informací pro zkoušejícího předá zadavatel hlavnímu zkoušejícímu a bude připojen k dokumentaci studie.

2) Studie bude provedena i ve shodě se správnou klinickou praxí dle Mezinárodní rady technických požadavků na registrace humánních léčivých přípravků (ICH) a s podmínkami vycházejícími z Helsinské deklarace.

3) Dokumenty uvedené v odst. 1 písm. b), c), jsou důvěrné a informace o jejich obsahu mohou být poskytnuty jen zaměstnancům řešitelského centra pověřeným či jmenovaným podle čl. III odst. 1 této smlouvy a orgánům a institucím uvedeným v čl. VI odst. 3.

**V.**

**Výběr subjektů hodnocení pro studii a vyžádání jejich souhlasu**

1) Do studie bude zařazeno nejvýše 20 subjektů hodnocení.

2) Zařazení subjektů hodnocení do studie bude možné jen s jejich písemným informovaným souhlasem a po jejich řádném poučení. Vyžádání souhlasu od subjektů hodnocení musí být ve shodě s etickými principy a správnou klinickou praxí. K tomu:

a) zadavatel prohlašuje, že předal zkoušejícímu formulář Informace pro pacienta a Formulář informovaného souhlasu subjektu hodnocení se zařazením do studie,

b) zkoušející před zařazením subjektu hodnocení do studie v případě jeho souhlasu požádá subjekt o doplnění data a podpis na Formulář informovaného souhlasu uvedený v odst. 2 písm. a).

3) Subjekty hodnocení podepsané dokumenty o jejich poučení a souhlasu pořízené podle odst. 2 musí být uloženy v dokumentaci o studii vedené u zkoušejícího.

4) Pokud zkoušející v průběhu studie zjistí, že subjekt hodnocení zařazený do klinické studie nevyhovuje jejím kritériím, bude o tom okamžitě informovat zadavatele a po dohodě s ním subjekt z průběhu studie vyřadí.

5) Zkoušející, zdravotnické zařízení i zadavatel jsou povinni v průběhu studie i po jejím ukončení dbát podle příslušných právních předpisů ČR o ochranu osobních dat a informací o osobních poměrech subjektů hodnocení zařazených do studie.

**VI.**

**Sledování (monitorování) a kontrola průběhu studie**

1) Průběh a provádění studie budou kontrolovány a sledovány pověřenými zaměstnanci zadavatele, kterým zdravotnické zařízení i zkoušející umožní přístup ke všem informacím získaným v rámci studie i k výsledkům laboratorních testů, zkoušek a jiných záznamů o subjektech hodnocení zařazených do studie.

2) Osobami pověřenými zadavatelem pro sledování a kontrolu studie jsou:

**XXX**, Bioinova, a.s., Vídeňská 1083, 142 00 Praha 4

**XXX**, Bioinova, a.s., Vídeňská 1083, 142 00 Praha 4

**XXX**, Bioinova, a.s., Vídeňská 1083, 142 00 Praha 4.

3) Průběh studie a její výsledek mohou být kontrolovány také auditory zadavatele; tím není dotčeno právo kontroly pověřenými pracovníky příslušných státních orgánů ČR a zahraničních kontrolních úřadů.

4) Subjekty hodnocení musí být poučeny podle čl. V odst. 2 této smlouvy a informovány také o tom, že údaje získané o nich v průběhu studie mohou být pro účely kontroly použity a předloženy také příslušným státním orgánům ČR.

5) Zadavatel může pověřit kontrolou nebo monitorováním jinou osobu, než je uvedeno v odst. 2, jen s předchozím písemným souhlasem zdravotnického zařízení a zkoušejícího.

**VII.**

**Ostatní ujednání**

1) Zadavatel poskytne zdravotnickému zařízení a zkoušejícímu veškerý materiál vymezený protokolem studie, který je nezbytný k provedení studie tak, aby mohla být dodržena doba trvání studie předpokládaná v čl. III této smlouvy.

2) Zadavatelem poskytnuté léčivo i ostatní materiál, jejichž specifikace je uvedena v protokolu o klinické studii (čl. IV odst. 1 písm. b) této smlouvy), použije zkoušející pouze pro provedení klinické studie. Všechny hodnotící materiály, které nebudou použity v rámci studie, vrátí zkoušející zadavateli. Nevyužitý léčivý přípravek bude zlikvidován v řešitelském centru shodným způsobem jako běžný biologický odpad.

3) Zdravotnické zařízení se zavazuje uschovat veškerou dokumentaci uloženou v řešitelském svazku i dokumentaci vztahující se k subjektům hodnocení nejméně po dobu 25 let od data ukončení studie.

4) Zadavatel tímto prohlašuje, že hlavní zkoušející, **XXX**, bude odměňován za provádění klinického hodnocení uvedeného v čl. I odst. 1 prostřednictvím této smlouvy v souladu s interními pravidly Zdravotnického zařízení.

5) Kompenzace pro pacienty budou vypláceny ve výši uvedené v informovaném souhlasu a schválené etickou komisí, tj. **XXX** Kč/vizita. Kompenzace bude pacientům vyplácena průběžně v hotovosti z prostředků zadavatele. Za předání obálky s kompenzací bude vždy odpovědný zkoušející lékař, který zajistí podpis pacienta k potvrzení, že kompenzace byla předána.

6) Zadavatel bere na vědomí, že zdravotnické zařízení zveřejní tuto smlouvu dle zákona č. 340/2015 Sb. v registru smluv v zákonem stanovené lhůtě, a to s výjimkou příloh (důvodem je ochrana obchodního tajemství).

**VIII.**

**Nežádoucí příhody v průběhu studie**

Zkoušející je povinen bezodkladně sdělit zadavateli a etické komisi jakoukoliv závažnou nežádoucí příhodu, jakož i závažný nežádoucí účinek, ke kterým dojde v průběhu klinického hodnocení léčiva.

**IX.**

**Náhrada za poškození subjektu hodnocení**

1) Zadavatel odpovídá za škody vzniklé subjektům hodnocení v důsledku provádění klinické studie.

2) Zadavatel prohlašuje, že v souladu se zák. č. 378/2007 Sb. zajistil smluvní pojištění subjektů hodnocení pro případ škody vzniklé v důsledku provádění studie, jakož i pojištění odpovědnosti za škodu pro zadavatele a zkoušejícího.

Kopie dokladu o pojištění v českém jazyce je v **příloze č. 4** této smlouvy.

3) Pojištění v odst. 2) se nevztahuje na případy, kdy došlo k zařazení subjektu hodnocení do klinického hodnocení bez získání informovaného souhlasu či k poškození subjektu hodnocení na základě nedbalosti zkoušejícího či jiného člena řešitelského centra, porušením protokolu či instrukcí předaných řešitelskému centru zadavatelem.

**X.**

**Ochrana důvěrných informací**

1) Důvěrnými informacemi se pro účely této smlouvy rozumí veškeré informace poskytnuté zadavatelem a vztahující se ke studii nebo studijní dokumentaci; zahrnují zejména informace o struktuře, složení, ingrediencích, vzorcích, know-how, technických postupech a procesech, jakož i jiné informace zadavatelem označené jako důvěrné. Zdravotnické zařízení a zkoušející nesmí důvěrné informace zpřístupnit třetí osobě, nebo je používat pro účel jiný než určený v instrukcích zadavatele. Důvěrné informace budou ve výlučném vlastnictví zadavatele a budou drženy zdravotnickým zařízením a zkoušejícím v tajnosti a na místě pro takové informace určeném, vyjma případů, kdy zdravotnické zařízení nebo zkoušející prokážou, že se jedná o informace veřejně přístupné. Pokud je ze zákonem stanovených důvodů nutné důvěrné informace zpřístupnit, zdravotnické zařízení nebo zkoušející toto neodkladně písemně oznámí zadavateli. Zadavatel, zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují informovat všechny osoby zúčastněné na této studii a osoby, jímž je důvěrná informace zpřístupněna, o povinnosti mlčenlivosti v souladu s touto smlouvou; takové osoby jsou pak vázány stejnou povinností mlčenlivosti.

2) Ochrana osobních údajů je upravena v **příloze č. 6** této smlouvy.

**XI.**

**Vlastnictví výsledků studie, jeho ochrana a publikování výsledků**

1) Veškeré výsledky studie jsou výlučným vlastnictvím zadavatele.

2) Výsledky studie nebo jejich část nebudou zdravotnickým zařízením či zkoušejícími publikovány bez předchozího písemného souhlasu zadavatele. Zdravotnické zařízení a zkoušející se zavazují, že publikaci jakékoliv odborné práce o průběhu či výsledcích studie projednají se zadavatelem nejméně 30 dnů před předáním publikace do tisku nebo před konáním přednášky.

3) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že žádná odborná publikace k objevům či zkoušeným lékům nesmí být zdravotnickým zařízením nebo zkoušejícími vydána před podáním žádostí zadavatele o patentovou přihlášku, pokud vzhledem k povaze výsledků studie bude podání takové přihlášky přicházet v úvahu.

**XII.**

**Řešení sporů a smírčí řízení**

1) Smluvní strany se dohodly, že právní vztahy a poměry vzniklé z této smlouvy se řídí obecně závaznými právními předpisy České republiky.

2) Smluvní strany se zavazují při zpracování studie si vzájemně pomáhat a případné spory a rozdílnost názorů na postup a způsob prací řešit jednáním obvyklým u smluvních stran.

3) K projednání a rozhodování případných sporů, které nebudou překonány spoluprací podle odst. 2, jsou příslušné obecné soudy České republiky. Příslušnost rozhodčích soudů je vyloučena.

**XIII.**

**Finanční vyrovnání**

1) Zadavatel se zavazuje uhradit zdravotnickému zařízení za provedení klinického hodnocení částku stanovenou v **příloze č. 5** této smlouvy za každý správně zařazený subjekt hodnocení, na kterém byly v rámci návštěv předepsaných protokolem vykonány specifické úkony předepsané protokolem. Částka uvedená v příloze je stanovena jako maximální možná, nedohodnou-li se smluvní strany jinak. Při zařazení všech 20 subjektů (10 v kontrolní a 10 v experimentální skupině) a provedení všech vyšetření se může jednat až o 1.862.420 Kč, a to včetně poplatků uvedených dále v bodu 2.

2) Zadavatel se uzavřením této smlouvy zavazuje uhradit zdravotnickému zařízení jednorázový administrativní poplatek 40.000 Kč za posouzení této smlouvy a jednorázový poplatek 10.000 Kč za využití služeb laboratoří zdravotnického zařízení. Dále se Zadavatel zavazuje uhradit jednorázový poplatek za archivaci ve výši 25.000 Kč, poplatek je splatný po uzavření centra.

3) Platby podle odst. 1) budou prováděny čtvrtletně na účet dle výše uvedeného bankovního spojení zdravotnického zařízení na základě odvedené práce, která je definována následovně:

a) subjekt hodnocení byl správně zařazen podle zařazovacích a vylučovacích kritérií,

b) všechny procedury byly provedeny dle protokolu,

c) získaná data byla úplně, přesně a čitelně zapsána do CRF (Case Report Form), který zkoušejícímu bude dodán zadavatelem před zahájením klinického hodnocení,

d) odpovídající část CRF byla zkontrolována pověřenou osobou zadavatele a předána k zpracování.

4) Platby za subjekt hodnocení, který neabsolvuje všechny návštěvy, ale splní kritéria a), c) a d) v odst. 3, budou vypočteny z rozpisu plateb (**příloha č. 5**) na základě vykonaných návštěv.

5) Zdravotnické zařízení a zkoušející berou na vědomí, že zadavatel je povinen v souladu se zákonem o správě daní a poplatků uvést v daňovém přiznání místně příslušnému Finančnímu úřadu veškeré platby, které budou z titulu této smlouvy vyplaceny.

6) Částky uvedené v této smlouvě jsou částky bez DPH. Fakturu vystavuje zdravotnické zařízení čtvrtletně na základě podkladů zaslaných zadavatelem nebo zadavatelem pověřenou osobou. Podklady zadavatel zasílá nejdéle do 5. dne následujícího čtvrtletí (tj. 5.3., 5.6., 5.9. a 5.12.) na e-mailovou adresu zodpovědného zaměstnance zdravotnického zařízení. Doba splatnosti faktury je 30 dní.

7) V případě prodlení zadavatele se zaplacením faktury je zdravotnické zařízení oprávněno vyúčtovat zadavateli úrok z prodlení ve výši 0,01 % z nezaplacené částky příslušné faktury za každý den prodlení a zadavatel je povinen tuto sankci uhradit.

**XIV.**

**Ukončení studie**

1) Studie bude považována za ukončenou, až zkoušející řádně vyplní všechny formuláře se záznamy subjektů hodnocení (Case Report Form) a zodpoví všechny dotazy na data vznesené zadavatelem. O tomto ukončení studie bude zkoušející informovat zdravotnické zařízení.

2) Kterákoliv ze smluvních stran je oprávněna odstoupit od této smlouvy s účinností ode dne doručení druhé smluvní straně, a to v následujících případech:

a) pokud některá smluvní strana neplní některé z ustanovení této smlouvy a neodstraní závadný stav ani ve lhůtě 30-ti dnů od doručení výzvy k nápravě,

b) pokud bude rozhodnuto, že je některá smluvní strana v úpadku podle insolvenčního zákona č. 182/2006 Sb., ve znění pozdějších předpisů,

c) pokud některá smluvní strana pozbude oprávnění k působení v dané oblasti,

d) bude-li riziko pro subjekty hodnocení neúměrně zvýšeno, nebo

e) pokud potřebné oprávnění, povolení, souhlas nebo výjimka je revokováno, jeho platnost suspendována, nebo uplyne-li doba, na kterou bylo vydáno bez příslušného prodloužení.

3) V ostatních případech lze trvání smlouvy ukončit dohodou nebo výpovědí bez uvedení důvodů, přičemž výpovědní lhůta činí 30 dnů a počíná běžet dnem následujícím po doručení výpovědi druhé smluvní straně. Zdravotnické zařízení nesmí studii ukončit ve výpovědní lhůtě 30 dnů, jestliže by již vynaložené náklady na studii byly neúměrné k očekávaným výsledkům studie.

**XV.**

**Závěrečná ustanovení**

1) Právní poměry touto smlouvou výslovně neupravené se řídí příslušnými ustanoveními občanského zákoníku.

2) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, přičemž každá smluvní strana obdrží jeden z nich.

3) Změny a doplňky této smlouvy jsou možné toliko dohodou, a to písemným dodatkem ke smlouvě.

4) Tato smlouva nabývá platnosti dnem podpisu oprávněnými zástupci smluvních stran a účinnosti dnem rozhodnutí SÚKLu a etických komisí o povolení klinického hodnocení (**přílohy č. 1, 2** a **3**).

Na důkaz souhlasu se zněním smlouvy připojují smluvní strany své podpisy.

V Praze, dne .............................................. V Ústí nad Labem, dne ..............................................

**zadavatel: zdravotnické zařízení:**

V Teplicích, dne ..............................................

**hlavní zkoušející:**

**Seznam příloh k této smlouvě**:

Příloha č. 1: Povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Příloha č. 2: Souhlasné stanovisko lokální etické komise

Příloha č. 3: Souhlasné stanovisko multicentrické etické komise

Příloha č. 4: Kopie dokladu o pojištění

Příloha č. 5: Rozpočet studie a rozpis plateb

Příloha č. 6: Smlouva o zpracování osobních údajů