

## SMLOUVA O DODÁNÍ NEREGISTROVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NLP-0109

### Masarykova univerzita

sídlo: Žerotínovo náměstí, 617/9, 601 77 Brno  
jednající: prof. MUDr. Martinem Barešem, Ph.D.,  
děkanem Lékařské fakulty  
na adrese Kamenice 5, 625 00 Brno-Bohunice  
IČ: 00216224  
DIČ: CZ00216224

(dále jen „LF MU“)

a

### Fakultní nemocnice Brno

sídlo: Jihlavská 20, 625 00 Brno  
jednající: MUDr. Romanem Krausem, MBA, ředitelem  
IČ: 65269705  
DIČ: CZ65269705  
bankovní spojení: [REDACTED]  
[REDACTED]

(dále jen „FN Brno“)

Smlouva odběr./dodav. č. 1107/0040118  
Č. zakázky 8354  
Č. činnosti 8200  
Č. FÚ 0001  
Datum 17.10.2014 Podpí [REDACTED]

### I. Předmět a účel smlouvy

1. LF MU je výrobcem léčivých přípravků na základě povolení k výrobě Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 24. 11. 2006 č. 17692/2/INS/2006, certifikát SVP sp. zn. suks175473/2015 ze dne 1. 3. 2016
2. LF MU vyrábí inovativní a zatím neregistrovaný léčivý přípravek „nádorová vakcína na bázi dendritických buněk“ (dále jen Léčivo), který je v současné době zkoušen v klinickém hodnocení číslo protokolu KDO\_DC1311 – EudraCT číslo 2014-003388-39 (dále jen „Studie“). FN Brno je seznámeno s veškerými skutečностями a podmínkami spojenými s realizací Studie, na něž tato smlouva odkazuje.
3. LF MU se na základě této smlouvy zavazuje vyrobit Léčivo pro jednoho pacienta určeného FN Brno.
4. Smluvní strany prohlašují, že jsou si vědomy, že Léčivo není registrováno jako Léčivý přípravek u SÚKL.
5. Účelem a předmětem smlouvy je úprava dodávek Léčiva pro konkrétního pacienta FN Brno, který není zařazen do Studie a kterému má FN Brno v úmyslu lék podat jako přípravek pro moderní terapie ve smyslu § 8 odst. 3 písm. b) bodu 2. zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech (dále jen jako „zákon o léčivech“). Totožnost pacienta nebude LF MU známa. Veškeré dokumenty, podklady a materiály budou označeny kódovým označením dle bodu 6 tohoto odstavce.
6. Identifikace pacienta, pro jehož potřeby je Léčivo určeno, bude vytvořena a vedena FN Brno. Tímto se myslí vytvoření a vedení jednoznačné a nezaměnitelné převodní matice kódování pro

daného pacienta, který bude ve FN Brno veden pod některým z kódů: ID pacienta (=nemocniční číslo), číslo šarže mimo klinické hodnocení (NLP-01YY), kde YY je pořadové číslo pacienta tak, jak bylo rozhodnuto FN Brno o vyrobení Léčiva mimo Studii. FN Brno bude o přiděleném čísle šarže mimo klinické hodnocení (NLP-01YY) informovat LF MU formou vyplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*, a to před zahájením přípravy kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně nebo leukaferézy.

7. Veškerá vzájemná komunikace smluvních stran od pokynu k zahájení výroby Léčiva, průběžných informací o stavu výroby Léčiva až po ukončení samotné aplikace vyrobeného Léčiva bude probíhat analogicky totožně se Studií.

## II. Výroba Léčiva

1. Léčivo je vyráběno v souladu se zákonem o léčivech a zásadami správné výrobní praxe.
2. Léčivo bude vyrobeno podle aktuálně schválené verze Investigational Medicinal Product Dossier (výrobní protokol) klinického hodnocení: EudraCT number 2014-003388-39, číslo protokolu KDO\_DC1311, na základě kterého jsou vypracovány vnitřní postupy LF MU pro výrobu Léčiva.
3. Léčivo je protinádorovou vakcínou, která obsahuje dendritické buňky produkující cytokin interleukin-12. Dendritické buňky jsou v průběhu kultivace naloženy směsí nádorových antigenů ve formě lyzátu autologních nádorových buněk pacienta. Specifikace Léčiva je součástí *Technického dodatku – přílohy 1*.
4. Žádost k zahájení výroby zašle FN Brno LF MU prostřednictvím skenu vyplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*, jež tvoří přílohu č. 2 této Smlouvy, spolu s důvodem nezařazení pacienta do Studie a s návrhem termínu provedení operace pacienta na emailovou adresu [redacted] a v kopii [redacted] a to alespoň 2 dny před zamýšleným termínem operace. LF MU není povinna navrhanému termínu vyhovět, a to výhradně z personálních důvodů nebo z důvodu vyčerpání výrobní kapacity LF MU v daném termínu. V případě shody na termínu operace pacienta informuje FN Brno o dohodnutém termínu prostřednictvím příslušných emailových adres všechny kontaktní osoby uvedené v čl. VI této smlouvy.
5. FN Brno provede odběr kritického materiálu (nádorové tkáně a leukaferetického produktu) po dohodě a potvrzení termínu s LF MU podle čl. II. odst. 4 této smlouvy.
6. Specifikace nádorové tkáně jsou součástí *Technického dodatku*, jež tvoří přílohu č. 1 této Smlouvy. Odebraná nádorová tkáň bude Lékařské fakultě MU histopatologicky potvrzena jako nativní nádorová tkáň (emailem odpovědné osobě LF MU v provozních záležitostech), a to před zahájením elutriace.
7. Specifikace leukaferetického produktu jsou shodné se specifikacemi jako ve Studii. Jsou součástí *Technického dodatku*.
8. Alespoň jeden den před termínem operace stanoveného dle čl. II odst. 4 této Smlouvy LF MU dodá připravený odběrový set nádorové tkáně na expedici Transfúzního a Tkáňového oddělení FN Brno, spolu s ním dodá LF MU štítky „číslo šarže mimo klinické hodnocení“ pro značení související dokumentace.
9. V den operace zašle FN Brno výsledky sérologického vyšetření pacienta na emailovou adresu kontaktní osoby LF MU, bez výsledků sérologického vyšetření nebude zahájeno zpracování nádorové tkáně.
10. Odběr nádorové tkáně a transport do LF MU bude proveden stejně jako pro Studii.
11. LF MU zpracuje nádorovou tkáň a vyrobí nádorový lyzát do 3 dnů od operace.
12. Připravený nádorový lyzát bude uchován ve skladovacích prostorech LF MU (Kryobanka ILBIT) až do dalšího použití při výrobě Léčiva.
13. Rozhodnutí o možnosti použití nádorového lyzátu pro výrobu Léčiva bude provedeno do 30 dnů od operace. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno prostřednictvím skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zaslaného na email indikujícího lékaře.

14. Harmonogram výroby Léčiva a jednotlivé dílčí kroky při přípravě materiálu jsou dále obsaženy v *Technickém dodatku*.
15. V den leukaferetického odběru dodá FN Brno výsledky sérologického vyšetření pacienta (emilem), bez výsledků sérologického vyšetření nebude zahájeno zpracování leukaferetického produktu.
16. LF MU zpracuje leukaferetický produkt (=elutriace) do 24 hodin od ukončení leukaferézy.
17. Výroba Léčiva bude zahájena ihned po zpracování leukaferetického produktu (elutriaci).
18. Sklizení a zamražení Léčiva bude provedeno po 6 dnech kultivace a maturace monocytů v dendritické buňky.
19. Připravené dávky Léčiva budou uchovávány v parách tekutého dusíku v teplotně monitorované Dewarově nádobě v budově A3 LF MU (Kryobanka ILBIT).
20. Informace o ukončení výroby Léčiva, s přehledem množství připravených dávek Léčiva, bude provedena do 3 dnů od ukončení výroby. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno formou skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zaslaného na email indikujícího lékaře.
21. Kontrola kvality Léčiva bude provedena v plném rozsahu do 40 dnů od odběru leukaferetického produktu, tj. budou ověřeny všechny znaky a vlastnosti Léčiva dané specifikacemi.
22. Rozhodnutí o certifikaci vyrobené šarže Léčiva a její uvolnění k použití (aplikaci) bude výhradně v zodpovědnosti a kompetenci kvalifikované osoby LF MU.
23. Informace o předání Léčiva k aplikaci, s přehledem množství připravených dávek Léčiva určených k aplikaci, bude provedena do 3 dnů od rozhodnutí kvalifikované osoby. LF MU bude o této skutečnosti informovat FN Brno formou skenu doplněné *Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku* zaslaného na email indikujícího lékaře.
24. Překážkou pro zahájení výroby Léčiva nebo aplikaci Léčiva je
  - a. odebraná nádorová tkáň není prokázána a doložena histopatologickou zprávou (= nádorový lyzát bude vyroben, nebude zahájena elutriace a následná výroba Léčiva)
  - b. není vyroben nádorový lyzát v dostatečném množství (= nepodařilo se vyrobit z objektivních důvodů)
  - c. leukaferetický produkt neobsahuje dostatečné množství monocytů
  - d. vyrobené Léčivo neobsahuje dostatečné množství dendritických buněk
  - e. Překážkou pro propuštění k aplikaci Léčiva ze strany LF MU je nedostatečná kvalita Léčiva, při níž nesplnilo požadované specifikace.V případě překážky pro zahájení výroby léčiva má LF MU i FN Brno právo od smlouvy jednostranně odstoupit od počátku.

### III. Výše dodávky a balení Léčiva

1. Bude vyrobeno nejméně 8 a nejvíce 42 dávek Léčiva, z toho 1-35 dávek bude určených k aplikaci ve FN Brno, 7 dávek Léčiva bude ponecháno LF MU pro kontrolní účely. 1 dávka Léčiva bude obsahovat 1-5 milionů dendritických buněk ve 100 µl kryokonzervačního média. Skutečný počet vyrobených dávek nelze předem předvídat a závisí na objektivních okolnostech.
2. Veškerá záznamová dokumentace výroby Léčiva bude shodná se záznamovou dokumentací vytvořenou v rámci Studie, a to včetně případných budoucích změn vyplývajících z probíhajícího klinického hodnocení, s výjimkou záznamové dokumentace o registraci subjektu klinického hodnocení do klinického hodnocení, o průběžném informování jednotlivých kroků výroby a rozhodnutí o propuštění Léčiva do klinického hodnocení. Tyto informace budou upraveny a sdíleny smluvními stranami formou „*Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*“, jež tvoří přílohu č. 2 této smlouvy. Seznam hlavní předpisové a záznamové dokumentace je součástí *Technického dodatku* – přílohy 1.
3. Vyrobené Léčivo bude skladováno v parách tekutého dusíku, v teplotně monitorované Dewarově nádobě v prostorech LF MU (Kryobanka ILBIT), a to po celou dobu probíhající aplikace pacienta.

4. S Lécivem nebude nijak manipulováno, až do času vydání k přepravě k aplikaci odpovědnou osobou LF MU.
5. Každá dávka bude jednoznačně identifikovatelná – značená během výroby samolepicím štítkem pro značení kryozkumavek při extrémně nízkých teplotách.
6. Štítek pro označení dávek bude obsahovat především číslo šarže Léciva a pořadové označení dávky Léciva určené k aplikaci, datum výroby (zamražení) a identifikace že se jedná o Lécivo připravované pro jiné účely než pro účely Studie.

a. vzor pro značení:

NLP-01YY-DB01 01.01.2018
-----------------------------

7. Příbalová informace bude sepsána ve formuláři „Značení neregistrovaného léčivého přípravku“, jenž tvoří přílohu č. 3 této smlouvy.
8. Primární obal každé dávky Léciva bude kryozkumavka, značená štítkem dle čl. III. odst. 3 a 4 této smlouvy.
9. Pro přepravu bude Lécivo vloženo do uzavíratelného PVC sáčku, který bude vložen do dalšího PVC sáčku.
10. PVC sáček s Lécivem bude vložen mezi vrstvy suchého ledu (alespoň 3 kg) do transportního boxu FN Brno.

#### IV. Přeprava materiálu pro výrobu Léciva a přeprava Léciva

1. Odběrová místa kritického materiálu pro výrobu Léciva (nádorová tkáň nebo leukaferetický produkt) budou shodná se schválenými odběrovými místy pro Studii.
2. Uvolnění k použití kritického materiálu (nádorová tkáň nebo leukaferetický produkt) bude probíhat stejnou formou a cestou jako uvolnění kritického materiálu pro Studii.
3. Doprovodu kritického materiálu pro výrobu Léciva do místa výroby Léciva (ACIU, budova A3 Univerzitého kampusu Bohunice, Kamenice 5, 625 00 Brno) bude zajišťovat FN Brno na vlastní náklady. Za předání kritického materiálu pro výrobu Léciva se považuje okamžik podpisu Předávacího protokolu dle *Technického dodatku*.
4. Kritický materiál (nádorová tkáň) pro výrobu Léciva bude dodán do 3 dnů od operace do místa výroby Léciva.
5. Kritický materiál (leukaferetický produkt) bude předán do 2 hodin od ukončení separace do místa výroby.
6. Pokyn k přípravě a výdeji Léciva k aplikaci ze strany FN Brno bude učiněn písemně (e-mail) alespoň 3 pracovní dny před dnem samotné aplikace. V den aplikace bude potvrzeno telefonicky z FN Brno do LF MU.
7. Po telefonickém potvrzení aplikace bude Lécivo odpovědnou osobou LF MU připraveno do transportního termoboxu Fakultní nemocnice Brno a bude připravena předávací a doprovodná dokumentace (*Předávací protokol, Analytický certifikát, Značení neregistrovaného léčivého přípravku*).
8. Přeprava Léciva bude probíhat v transportních boxech FN Brno. LF MU připraví a vydá Lécivo k přepravě řidiči Oddělení dopravy FN Brno, a to v budově A3.
9. Předání k přepravě Léciva do místa aplikace je podmíněno podpisem *Předávacího protokolu* dle *Technického dodatku*.
10. Přeprava Léciva bude hrazena FN Brno.
11. LF MU je zodpovědná za skladování a za výdej Léciva k přepravě. Za provedení přepravy a dodání do místa aplikace je zodpovědná FN Brno.



2. Úhrada za Léčivo bude provedena na základě daňového dokladu vystaveného LF MU se splatností 60 dnů ode dne doručení bezchybného daňového dokladu LF MU. Daňový doklad bude obsahovat náležitosti dle zák. 235/2004 Sb. o dani z přidané hodnoty, v platném znění (dále jen ZDPH). V případě prodlení s platbou zaslané faktury, je LF MU oprávněna účtovat smluvní pokutu ve výši 0,05 % z dlužné částky za každý den prodlení, a to bez předchozího upozornění.
3. Datem uskutečnění zdanitelného plnění v případě dodávky Léčiva je den předání první dávky léčiva FN Brno. DPH bude uplatněna podle předpisů platných k datu uskutečnění zdanitelného plnění.
4. Smluvní strany berou na vědomí, že ke zmaření předmětu a účelu smlouvy může dojít v důsledku objektivních událostí spočívajících v biologické povaze tkání a Léčiva. V případě, že Léčivo nebude vyrobeno v rozsahu stanoveném v čl. III odst. 1, každá smluvní strana má právo od smlouvy odstoupit a smlouva se v tomto případě ruší od počátku. Každá ze smluvních stran nese náklady a rizika, které jí v souvislosti s realizací a zmařením účelu smlouvy vznikly.

#### IX. Závěrečná ustanovení

1. Účastníci této smlouvy jsou povinni dodržovat účinné znění zákona, který upravuje předmět této rámcové smlouvy, zejména zákon o léčivech. Účastníci této smlouvy se dohodli, že jejich závazkové vztahy, vyplývající z této smlouvy, se řídí zákonem č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.
2. Smluvní strany jsou povinny se vzájemně a bezodkladně informovat o změně údajů týkajících se jejich identifikace, jakož i o ostatních skutečnostech, které jsou významné pro řádné plnění této smlouvy
3. Smluvní strany berou na vědomí, že smlouva bude v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, zveřejněna. Smlouvu v registru uveřejní LF MU.
4. Nedílnou součástí Smlouvy jsou její přílohy:
  - Příloha č. 1 Technický dodatek
  - Příloha č. 2 Vzor žádanky o výrobu neregistrovaného přípravku
  - Příloha č. 3 Vzor příbalové informace Léčiva: *Značení neregistrovaného léčivého přípravku*
  - Příloha č. 4 Vzor Předávacího protokolu neregistrovaného léčivého přípravku
5. Tato smlouva může být změněna nebo doplněna jen oboustranně podepsaným písemným dodatkem. Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž jedno vyhotovení obdrží FN Brno a dvě vyhotovení obdrží LF MU.
6. Veškeré spory z této smlouvy vzniklé nebo se smlouvou související rozhoduje věcně příslušný soud, místní příslušnost soudu se řídí sídlem objednatele.
7. Tato smlouva nabývá platnosti dnem podpisu oběma smluvními stranami. Smlouva nabývá účinnosti při současném splnění těchto podmínek:
  - doručení Žádosti k zahájení výroby do rukou LF MU
  - zveřejnění smlouvy v registru smluv.

V Brně dne 17.10.2018

Za Masarykovu univerzitu  
prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.  
děkan LF MU

Za FN Brno  
MUDr. Roman Kraus, MBA  
ředitel FN Brno