

SMLOUVA O DODÁNÍ NEREGISTROVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NLP-0112

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“)

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. sukls175473/2015 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 Studií. 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 (email), 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 Léčivem 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 Léčiva a pořadové označení dávky Léčiva určené k aplikaci, datum výroby (zamražení) a identifikace že se jedná o Léčivo 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 Léčiva bude kryozkumavka, značená štítkem dle čl. III. odst. 3 a 4 této smlouvy.
9. Pro přepravu bude Léčivo vloženo do uzavíratelného PVC sáčku, který bude vložen do dalšího PVC sáčku.
10. PVC sáček s Léčivem bude vložen mezi vrstvy suchého ledu (alespoň 3 kg) do transportního boxu FN Brno.

IV. Přeprava materiálu pro výrobu Léčiva a přeprava Léčiva

1. Odběrová místa kritického materiálu pro výrobu Léčiva (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. Dopravu kritického materiálu pro výrobu Léčiva do místa výroby Léčiva (ACIU, budova A3 Univerzitního kampusu Bohunice, Kamenice 5, 625 00 Brno) bude zajišťovat FN Brno na vlastní náklady. Za předání kritického materiálu pro výrobu Léčiva se považuje okamžik podpisu Předávacího protokolu dle *Technického dodatku*.
4. Kritický materiál (nádorová tkáň) pro výrobu Léčiva bude dodán do 3 dnů od operace do místa výroby Léčiva.
5. Kritický materiál (leukaferetický produkt) bude předán do 2 hodin od ukončení separace do místa výroby.
6. Pokyn k přípravě a výdeji Léčiva 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 Léčivo 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 Léčiva bude probíhat v transportních boxech FN Brno. LF MU připraví a vydá Léčivo k přepravě řidiči Oddělení dopravy FN Brno, a to v budově A3.
9. Předání k přepravě Léčiva do místa aplikace je podmíněno podpisem *Předávacího protokolu* dle *Technického dodatku*.
10. Přeprava Léčiva bude hrazena FN Brno.
11. LF MU je zodpovědná za skladování a za výdej Léčiva k přepravě. Za provedení přepravy a dodání do místa aplikace je zodpovědná FN Brno.

V. Likvidace Léčiva

1. Likvidace vydaného Léčiva bude probíhat ve FN Brno (na náklady FN Brno), likvidace nevydaného Léčiva bude probíhat v LF MU (na náklady LF MU) a v souladu se zákonem o léčivech a souvisejících předpisech.
2. V případě udělení informovaného souhlasu pacienta s využitím biologického materiálu pro výzkumné účely, za likvidaci zbylého biologického materiálu a/nebo Léčiva je zodpovědná LF MU.
3. V případě neudělení informovaného souhlasu pacienta s využitím biologického materiálu pro výzkumné účely, za likvidaci zbylého biologického materiálu a/nebo Léčiva je zodpovědná FN Brno. FN Brno vydá písemný pokyn LF MU k likvidaci do 60 dnů od přijetí informace o nevyrobení Léčiva (nebo nádorového lyzátu) nebo od ukončení aplikace Léčiva pacientovi.
4. Pokud by došlo ke znehodnocení vydaného Léčiva k přepravě (po převzetí a po podpisu *Předávacího protokolu* k přepravě do místa aplikace dle č. IV odst. 8 této Smlouvy), za jeho likvidaci je zodpovědná FN Brno.

VI. Kontaktní údaje odpovědných osob

1. Smluvní strany se dohodly, že v otázkách komunikace a realizace výroby Léčiva, jenž neznamená změnu či dodatek této smlouvy, jsou za LF MU a FN Brno oprávněny jednat tyto osoby:

Odpovědné osoby pověřené jednáním v záležitostech dodávky Léčiva za FN Brno:

_____ E-mail: _____ tel. číslo: _____

Odpovědné osoby pověřené jednáním v záležitostech dodávky Léčiva za LF MU:

_____ E-mail: _____ tel. číslo: _____

Ošetřující lékař, jež rozhoduje o podání Léčiva:

_____ E-mail: _____ tel. číslo: _____

VII. Pojištění, odpovědnost a hlášení nežádoucích účinků

1. FN Brno odpovídá za splnění povinností vůči SUKL vyplývajících poskytovateli zdravotních služeb z použití inovativního léčebního přípravku, zejména povinností dle §8 odst. 5 zákona o léčivech.
2. FN Brno odpovídá za zajištění informovaného souhlasu pacienta.
3. Smluvní strany berou na vědomí, že pojištění zadavatele a zkoušejících klinického hodnocení pro Studii se nevztahuje na výrobu a podání Léčiva dle této smlouvy.
4. LF MU Brno nese odpovědnost výhradně za svá případná pochybení v procesu výroby léčivého přípravku. Rozhodnutí o tom, zda pacientovi lék podat, a realizace zdravotní péče náleží zcela do kompetencí FN Brno.
5. Bez ohledu na skutečnost, že lék pro individuálního pacienta není podáván v rámci klinické studie, zavazuje se FN Brno oznámit LF MU veškeré závažné nežádoucí účinky Léčiva do 24 hodin a veškeré nežádoucí účinky do 7 pracovních dnů.

VIII. Cena

1. Cena za výrobu a výdej Léčiva Fakultní nemocnici Brno dle této smlouvy činí **294.030,- Kč vč. DPH** bez ohledu na konečný počet vyrobených dávek.
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 ji 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 _____

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

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

Příloha č. 1 Technický dodatek

Tabulka 1 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S OBJEDNÁNÍM VÝROBY LÉČIVA**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Vytvoření <i>Žádanky o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i>	X	
Průběžné vedení záznamu v <i>Žádance o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i>	X	X
Vytvoření čísla šarže (= číslo subjektu mimo Studii) a vedení převodní matice – číslo šarže mimo Studii, číslo šarže ve Studii a ID pacienta		X
Příprava a dodržování instrukcí pro předávání biologického materiálu a/nebo Léčiva (shodné jako pro Studii KDO_DC1311)	X	X
Uchovávání a vedení dokumentace	X	X
Žádost o výrobu Léčiva (e-mail s vyplněnou <i>Žádankou o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku</i> ; alespoň 2 pracovní dny před operací nebo alespoň 1 týden před leukaferézou)		X
Šetření odchylek a OOS (mimo specifikaci)	X	X*

*Objednatel je odpovědný za šetření fáze odběru nádorové tkáně, leukaferézy a jejich přepravu k Zhotoviteli a za přepravu Léčiva od Zhotovitele k Objednateli.

Tabulka 2 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S DODÁNÍM KRITICKÉHO MATERIÁLU – NÁDOROVÉ TKÁNĚ**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro odběr nádorové tkáně		X
<i>Předávací protokol</i> , ve kterém bude zaznamenáván celý proces odběru a předání nádorové tkáně.		X
Vedení záznamu <i>Předávacího protokolu</i>	X	X
Zajištění sérologického vyšetření v den operace a dodání výsledků LF MU.		X
Specifikace nádorové tkáně	X	
Potvrzení specifikací nádorové tkáně		X
Specifikace kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně = odběrový set	X	

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Příprava kritického materiálu pro odběr nádorové tkáně = odběrový set a jeho označení číslem šarže mimo Studii (příprava štítků)	X	X
Kontrola odběrového setu		X
Odběr nádorové tkáně		X
Zaslepení značení (ID pacienta – nemocniční číslo) odběrového setu po odebrání nádorové tkáně		X
Kontrola a propuštění nádorové tkáně pro výrobu Léčiva		X
Předání odebrané nádorové tkáně a Předávacího protokolu výrobnímu místu ACIU		X
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 3 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S VÝROBOU NÁDOROVÉHO LYZÁTU**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro výrobu nádorového lyzátu	X	
Záznamová dokumentace pro výrobu nádorového lyzátu (SOP, formuláře)	X	
Specifikace nádorového lyzátu	X	
Potvrzení možnosti výroby NLP a potvrzení termínu operace; alespoň 1 den před operací	X	
Zpracování nádorové tkáně kvalifikovaným personálem; do 72 hodin od operace	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude vyráběn nádorový lyzát	X	
Uchování certifikátů použitých materiálů a reagensů	X	
Značení primárního obalu vyrobeného nádorového lyzátu štítkem „číslo šarže mimo Studii, datum výroby, dle IMPD, KDO_DC1311“	X	
Uchování nádorového lyzátu v parách tekutého dusíku	X	
Likvidace biologického materiálu (nádorová tkáň) v případě, že ji nebylo možné zpracovat v LF MU	X	
Likvidace nádorového lyzátu v případě, že nebyl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely		X
Likvidace nádorového lyzátu v případě, že byl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely	X	

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 4 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S DODÁNÍM KRITICKÉHO MATERIÁLU – LEUKAFERETICKÉHO PRODUKTU**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) na provádění leukaferézy		X
<i>Předávací protokol</i> , ve kterém bude zaznamenáván celý proces předávání leukaferetického produktu.		X
Vedení záznamu <i>Předávacího protokolu</i>	X	X
Zajištění sérologického vyšetření v den leukaferetického odběru a dodání výsledků LF MU		X
Specifikace leukaferetického produktu	X	
Specifikace kritického materiálu pro provedení leukaferézy		X
Příprava kritického materiálu pro provedení leukaferézy		X
Příprava a dodání štítků pro značení odběrového setu leukaferetického produktu číslem šarže ve Studii	X	
Provedení leukaferézy		X
Zaslepení značení (ID pacienta – nemocniční číslo) odběrového vaku leukaferetického produktu po provedení leukaferézy		X
Kontrola a propuštění leukaferetického produktu pro výrobu Léčiva		X
Předání leukaferetického produktu a <i>Předávacího protokolu</i> výrobnímu místu ACIU		X

Tabulka 5 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH S VÝROBU LÉČIVA**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Postup (SOP) pro výrobu a kontrolu kvality Léčiva	X	
Záznamová dokumentace pro výrobu a kontrolu kvality Léčiva (SOP, formuláře)	X	

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Specifikace Léčiva	X	
Potvrzení možnosti výroby Léčiva a potvrzení termínu odběru; alespoň 4 dny před odběrem	X	
Výroba Léčiva kvalifikovaným personálem; zpracování leukaferetického produktu do 24 hodin od odběru	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude vyráběno Léčivo	X	
Uchování certifikátů použitých materiálů a reagensů	X	
Značení primárního obalu vyrobeného Léčiva štítkem „číslo šarže, datum výroby, mimo KH“	X	
Uchování Léčiva v parách tekutého dusíku	X	
Kontrola kvality vyrobeného Léčiva kvalifikovaným personálem - v plném rozsahu; do 40 dnů od leukaferetického odběru	X	
Kvalifikace zařízení, kterým bude hodnocena kvalita vyrobeného Léčiva	X	
Rozhodnutí o propuštění Léčiva k aplikaci; do 40 dnů od leukaferetického odběru	X	
Likvidace biologického materiálu (leukaferetický produkt) v případě, že nebylo možné vyrobit Léčivo	X	
Likvidace Léčiva v případě, že nebyl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely		X
Likvidace Léčiva v případě, že byl podepsán informovaný souhlas s využitím pro vědecké účely	X	
Uchovávání dokumentace	X	X

Tabulka 65 **SOUHRN POVINNOSTÍ OBJEDNATELE A ZHOTOVITELE SOUVISEJÍCÍCH SE SKLADOVÁNÍM A VÝDEJEM K DISTRIBUCI VYROBENÉHO LÉČIVA**

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Validace transportních boxů a transportu Léčiva		X
Postup (SOP) pro přepravu Léčiva	X	X
Předávací protokol Léčiva	X	
Vedení záznamu v Předávacím protokolu Léčiva	X	X
Uchovávání a sdílení dokumentace	X	X

Smluvní strana	LF MU	FN Brno
Povinnost	VÝROBNÍ MÍSTO (ACIU)	KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE
Příprava a předání Léčiva řidiči Oddělení dopravy FN Brno v den aplikace	X	

SPECIFIKACE NÁDOROVÉ TKÁNĚ:

Zkratka: KDO_NT

Popis: odebraná nativní nádorová tkáň představuje nádorovou tkáň definovaných diagnóz, odebranou při operačním výkonu, o velikosti odpovídající 1 cm³

Typy nádorů – diagnózy:

- maligní tumory centrální nervové soustavy (CNS) - medulloblastom, ependymom, atypický teratoid/rhabdoid, gliomy (nízkého a vysokého stupně malignity), embryonální tumory CNS, difusní intrinsické pontinní gliomy, chorioid plexus karcinomy, primitivní neuroektodermální tumor CNS (PNET)
- germinální nádory včetně nádorů CNS
- Hodgkinův lymfom
- non- hodgkinské lymfomy
- hepatoblastomy, primární maligní nádory jater
- maligní melanom
- ESFT (Ewing sarcoma family of tumors) - Ewingův sarkom, PNET
- sarkomy měkkých tkání - rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkom
- sarkomy kostí - osteosarkom, chondrosarkom
- pleuropulmonální blastom
- neuroblastom
- retinoblastom
- glioblastom
- maligní nádory ledvin - Wilmsův tumor (nefroblastom), clear cell sarkom
- maligní mesotheliom
- nezařazené maligní nádory dětského věku

Původ: autologní žijící dárce

Primární balení: 50 ml zkumavka se šroubovacím uzávěrem (Sarstedt) se štítkem „číslo šarže, datum přípravy, expirace, POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ“

Sekundární obal: 2 lukasteriky se štítkem „číslo šarže, POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ“

Terciární obal: 1 lukasterik se štítkem „číslo šarže, POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ“ a „ID pacienta“ (bude odstraněn při zaslepení)

Odběrový set nádorové tkáně (kritický materiál): Odběrový set pro transport nádorové tkáně (1 zkumavka 50 ml s 20 ml 0,9% NaCl + 4 lukasteriky), značení odběrového setu nádorové tkáně číslem šarže a přípravu veškerých štítků s číslem šarže (pro značení odběrového setu nebo předávací dokumentace, s informací POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ) zajistí ACIU. Předá pověřenému pracovníkovi tkáňového zařízení (TTO), který zajistí dodání odběrového setu do odběrového zařízení (KDO, COS III). Kritický materiál je převážen v termoboxu (+2 až +8 °C).

SPECIFIKACE LEUKAFERETICKÉHO PRODUKTU:

Zkratka: KDO_MNC

Popis: buněčná suspenze mononukleárních buněk získaná technikou leukaferézy na separátoru krevních částic jako surovina pro další výrobu léčivého přípravku moderní terapie (hodnoceného léčivého přípravku)

Složení: Přípravek obsahuje suspenzi krevních buněk autologního dárce (pacienta), převážně mononukleárních leukocytů s příměsí granulocytů, trombocytů a v malé míře i erytrocytů, resuspendované ve směsi autologní plazmy, odebrané z periferní krve autologního dárce. Obsahuje antikoagulační roztok ACD-A.

monocyty – absolutní počet	6×10^8
% granulocytů	10 – 20 %
objem	80 ml

Primární balení: plastový odběrový vak (součástí soupravy pro odběr mononukleárních buněk na přístroji Spectra Optia, TERUMO BCT Europe)

Sekundární obal: transportní termobox

Odběrový set leukaferetického produktu: Kritický materiál (odběrový set) pro provedení leukaferézy připraví SS IHOK, štítky pro značení kritického materiálu a předávací dokumentace číslem šarže (včetně informace POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ, NEOZAŘOVAT) připraví ACIU. Pověřená osoba ACIU předá štítky pověřenému pracovníkovi tkáňového zařízení (TTO), který předá vše na SS IHOK. Pověřený pracovník SS IHOK označí připravenými štítky kritický materiál. Kritický materiál je převážen v termoboxu (+20 až +25 °C).

SPECIFIKACE LÉČIVA:

Typ vyšetření		Metoda / přístroj	Kritérium přijatelnosti
Sterilita konečného přípravku		Lékopisná metoda podle Ph.Eur.	sterilní
Test na přítomnost mykoplazmat		PCR v reálném čase / Light Cycler 2.0	negativní
den 0			
Počet buněk (×10 ⁶)		Bürkerova komůrka	1-5×10 ⁶
Viabilita (%)		průtoková cytometrie / průtokový cytometr	70-100 %
Čistota (%)			70-100 %
Nečistoty	CD3 (%)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	celkem 0-30 %
	CD19 (%)		
	CD34+ (%)		
Fenotyp	CD80 (%)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	pro informaci
	CD86 (%)		pro informaci
	MHC II (%)		pro informaci
	CD83 (%)		pro informaci
	CD14 (%)		0-40 %
	CD197 (%)		60-100 %
den 1			

Typ vyšetření		Metoda / přístroj	Kritérium přijatelnosti
Produkce IL-12 a IL 10	IL-12 (pg/10 ⁶ DB)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	≥ 100 pg/10 ⁶ DB
	IL-10 (pg/10 ⁶ DB)		pro informaci
	IL-12/IL-10 (poměr)		> 5
den 2			
Fenotyp	CD80 (%)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	60-100 %
	CD86 (%)		60-100 %
	MHC II (%)		60-100 %
	CD83 (%)		60-100 %
	CD14 (%)		0-20 %
	CD197 (%)		pro informaci
den 6			
alloMLR - aktivované T-lymfocyty (%)	DB : PBMC v poměru 1:10 (průměr ze 3 stanovení)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	≥ 30%
autoMLR - aktivované T-lymfocyty (%)	DB : PBMC v poměru 1:10 (průměr ze 3 stanovení)	průtoková cytometrie / průtokový cytometr	pro informaci

Seznam hlavní PŘEDPISOVÉ A ZÁZNAMOVÉ DOKUMENTACE, podle které/ve které bude zaznamenáván celý průběh předávání kritického materiálu (nádorová tkáň, leukaferéza) a Léčiva a průběh výroby a kontroly kvality Léčiva

1. Sdílené formuláře Objednatel a Zhotovitel, zaznamenávající informace o průběhu výroby Léčiva, předávání kritického materiálu (nádorové tkáně nebo leukaferetického produktu) a přepravu Léčiva

- a. „Žádanka o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku“ :
 - nevyplněné dodá Zhotovitel Objednateli, Objednatel vyplní a dodá ACIU
 - ACIU bude průběžně zaznamenávat a informovat o stavu výroby šarže Léčiva
- b. Předávací protokol odběrového setu nádorové tkáně:
 - spolu s připraveným odběrovým setem nádorové tkáně dodá ACIU formulář „*Protokol o předání odběrového setu nádorové tkáně*“
 - bude připraven ve 2 vyhotoveních (1 výtisk pro odběrové zařízení, 1 výtisk pro ACIU)
- c. Předávací protokol kritického materiálu (nádorová tkáň, leukaferéza):
 - spolu s kritickým materiálem (nádorová tkáň, leukaferéza) dodá FN Brno formulář „*Zpráva o odběru a předání lidských tkání a buněk*“
 - z důvodu zaslepení vzorků ACIU budou předávací protokoly vydány ve 3 vyhotoveních (1 výtisk pro odběrové zařízení, 1 výtisk pro tkáňové zařízení a 1 výtisk pro ACIU); výtisk určený pro ACIU bude označen pouze číslem šarže, nikoli ID pacienta
- d. Předávací protokol Léčiva:
 - spolu s Léčivem dodá ACIU formulář „*Předávací protokol NLP*“, ve kterém bude zaznamenáván průběh výdeje a dodání Léčiva od Zhotovitele k Objednateli

2. Seznam instrukcí pro klinické hodnocení KDO_DC1311, podle kterých je dopravován kritický materiál (nádorová tkáň, leukaferéza) z FN Brno do LF MU a Léčivo z LF MU do FN Brno

Instrukce pro odběr nádorové tkáně a transport do místa výroby, Klinické hodnocení:

KDO_DC1311

Instrukce pro odběr leukaferézy a transport do místa výroby, Klinické hodnocení:

KDO_DC1311

KDO_DC1311 – Instrukce pro studijní tým – část I (Zařazení pacienta a kroky spojené s výrobou HLP)

KDO_DC1311 – Instrukce pro studijní tým – část II (Re-screening pacienta a kroky spojené s aplikací HLP)

3. Předpisová dokumentace LF MU, podle které je řízeno probíhající klinické hodnocení, jsou do LF MU dodávány vstupní biologické materiály a je prováděna přeprava a podání léčiva pacientovi (interní dokumentace LF MU)

SOP Koordinace klinického hodnocení a přeprava biologického materiálu

SOP Přeprava, rozmražení a podání hodnoceného léčivého přípravku

4. Předpisová a záznamová dokumentace, podle které bude Léčivo vyráběno a kontrolována jeho kvalita (interní dokumentace LF MU)

SOP Příprava odběrového setu nádorové tkáně

SOP Příprava nádorového lyzátu

SOP Měření koncentrace proteinů

SOP Elutrace

SOP Kultivace dendritických buněk

SOP Kontrola kvality dendritických buněk

SOP Detekce Mycoplasma sp. v buněčné suspenzi

SOP Příprava PBMC a T-lymfocytů pro allo- a auto-MLR

5. Dokumentace, která bude dodána s každou jednotlivou dávkou Léčiva do FN Brno

a. Předávací protokol Léčiva :

- spolu s Léčivem dodá ACIU formulář „*Předávací protokol neregistrovaného léčivého přípravku*“, ve kterém bude zaznamenáván průběh výdeje a dodání Léčiva od Zhotovitele k Objednateli

b. Analytický certifikát Léčiva:

- kopii certifikátu kvality Léčiva, dodá LF MU pouze s první aplikovanou dávkou nebo v případě nepropuštění Léčiva k aplikaci spolu s informací o nepropuštění (s *Žádankou o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku*)

c. Příbalová informace Léčiva:

- pro každou jednotlivou dávku vystavený formulář „*Značení neregistrovaného léčivého přípravku*“

Příloha č. 2 Žádanka o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku

Formulář

F-CP-50

Verze formuláře: 1

Žádanka o výrobu neregistrovaného
léčivého přípravku

Datum účinnosti formuláře: 01.09.2016

Žádanka o výrobu neregistrovaného léčivého přípravku

VYPLŇUJE INDIKUJÍCÍ LÉKAŘ

Informace o žadateli:	Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno	Datum vystavení žádky:
		Vystavil – indikující lékař (jméno, podpis)
Informace o pacientovi:	Věk: , Diagnóza: Odběrové místo (operace): Místo aplikace léčivého přípravku: Pacient podepsal informovaný souhlas s využitím zbylého biologického materiálu a/nebo Léčiva pro výzkumné účely: ☐ ANO ☐ NE	
☐ Žádost o výrobu nádorového lysátu (operace) a následnou výrobu NLP (leukaferéza)* ☐ Žádost o výrobu NLP (leukaferéza)** (nádorový lysát vyroben v rámci klinického hodnocení) * Vyplňte číslo šarže mimo klinické hodnocení; ** Vyplňte číslo šarže v klinickém hodnocení a číslo šarže mimo klinické hodnocení		
číslo šarže v klinickém hodnocení:		číslo šarže mimo klinické hodnocení:
_ _ _ _ - _ _ _ _ _		_ _ _ _ - _ _ _ _ _

Žádanku skenujte a odešlete email: demlova@med.muni.cz

VYPLŇUJE VÝROBCE

Informace o výrobcí:	Advanced Cell Immunotherapy Unit (ACIU), Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno	Schválení výroby NLP (přednost LF MU): ☐ ANO ☐ NE datum, jméno, podpis
Nádorový lysát byl vyroben:	☐ ANO, celkem µg ☐ NE, důvod: datum výroby	datum, jméno, podpis
Neregistrovaný léčivý přípravek byl vyroben:	☐ ANO, celkem vyrobeno dávek:, exp.: ☐ NE, důvod: datum výroby	datum, jméno, podpis
Neregistrovaný léčivý přípravek byl propuštěn:	☐ ANO, celkem propuštěno dávek, z toho dávek určených k aplikaci ☐ NE, důvod: datum rozhodnutí o propuštění	datum, jméno, podpis

Příloha č. 3 Značení neregistrovaného léčivého přípravku

Formulář**F-CP-51**

Verze formuláře: 2

Značení neregistrovaného léčivého přípravku

Datum účinnosti formuláře: 06.02.2018

Číslo šarže: **NLP-0112**

Značení neregistrovaného léčivého přípravku

*!! formulář musí být nedílnou součástí vakcíny/ neregistrovaného léčivého přípravku !!***SUBJEKT**Číslo subjektu (číslo šarže): **NLP-0112**Datum aplikace: **1. 1. 2019 / 1****NEREGISTROVANÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK/ NLP**Název NLP: **Léčivý přípravek na bázi dendritických buněk**Číslo šarže: **NLP-0112-DB01**Počet kryozkumavek: **1**Datum zamražení: **01. 12. 2018**Datum expirace: **12/2019**Léková forma: **suspenze pro injekce**Cesta podání/ aplikace: **intradermální aplikace**Teplotní podmínky pro uchování: **-196 °C až -150 °C**Teplotní podmínky pro transport: **-40 °C nebo nižší****„POUZE PRO AUTOLOGNÍ PODÁNÍ“****POKYNY PRO UŽÍVÁNÍ - viz aktuální verze „Instrukce pro aplikaci NLP“****„UCHOVÁVEJTE MIMO DOSAH DĚTÍ“****CENTRUM APLIKACE****Objednatel:**Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno, Česká Republika**Aplikující (indikující) lékař:**MUDr. Peter Múdry, Ph.D.
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno, Česká Republika

Příloha č. 4 Předávací protokol neregistrovaného léčivého přípravku

Formulář

F-CP-52

Verze formuláře: 3

Předávací protokol NLP

Datum účinnosti formuláře: 06.02.2018

Číslo šarže:

Předávací protokol neregistrovaného léčivého přípravku

Číslo subjektu: _____

Číslo šarže NLP: _____

Expirace: _____

Datum transportu: _____

ODESÍLAJÍCÍ – VÝROBNÍ MÍSTO

Advanced Cell Immunotherapy Unit (ACIU), Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno
vedoucí výroby: Mgr. Kateřina Pilátová, tel.: +420 549 498 255, +420 737 930 750, e-mail: pilatova@med.muni.cz

Čas vyjmutí vzorku z Dewarovy nádoby (-196 až -150°C): _____ Číslo termoboxu: _____

Čas transportu: _____

Předal: Jméno: _____ Podpis: _____

Převzal: Jméno: _____ Podpis: _____

PŘIJÍMAJÍCÍ – MÍSTO APLIKACE NLP

Klinika dětské onkologie (KDO), Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno
Aplikující (indikující) lékař: MUDr. Peter Múdry, Ph.D., tel.: +420 532 234 511, e-mail: Mudry.Peter@fnbrno.cz

Datum doručení NLP: _____

Čas doručení NLP: _____

Předal: Jméno: _____ Podpis: _____

Převzal: Jméno: _____ Podpis: _____

Při PŘEVZETÍ NLP prosím zkontrolujte a zaznamenejte v tabulce:

dodání HLP podle podmínek daných aktuální verzí protokolu a aktuální verzí dokumentu „Instrukce pro transport HLP“

Kontrolované parametry	Ano	Ne
Příložen čitelné doprovodné dokumentace - formuláře: „Značení neregistrovaného léčivého přípravku“ „Analytický certifikát“ (pouze s první dávkou NLP)		
Léčivý přípravek byl přepraven v označeném a nepoškozeném přepravním termoboxu		
Dodržení přepravních teplotních podmínek – dodáno na suchém ledu		
Dodržení doby přepravy – transport netrval déle než 2 hodiny		
Nepoškozený primární obal (kryozkumavka)		
Čitelný a dobře uchycený popis značení NLP (štítek)		
Jiná nesrovnalost, případně upřesnění zaznamenaného výše:		

Kontrolu převzetí NLP provedl: Jméno: _____ Podpis: _____

APLIKACE NLP: NLP musí být ze zavřeného transportního boxu vyjmut až bezprostředně před aplikací.

Datum aplikace NLP: _____

Čas aplikace NLP: _____

Aplikoval: Jméno: _____ Podpis: _____

Vyplněný formulář skenujte a e-mailem odešlete na tyto adresy: pilatova@med.muni.cz, lucie.flajsarova@pharmpartners.com