

Smlouva o poskytnutí léčiva**Agreement on the Provision of a Drug**

Touto smlouvou („**Smlouva**“) se stvrzuje, že společnost Amgen s.r.o., se sídlem: Klimentská 1216/46, 110 02, Praha 1, IČ: 27117804, zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze v oddíle C, vložka č. 97583 („**Společnost**“) souhlasí, že poskytne Sotorasib (AMG 510) 120 mg, potahované tablety („**Léčivo**“) Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, IČ: 00209805 se sídlem Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, zastoupený prof. MUDr. Markem Svobodou, Ph.D., ředitelem („**Instituce**“) a to za účelem léčby pacientů podle schváleného Specifického Léčebného Programu pod kódem sp. zn. sukls124032/2021 a MZDR 18110/2021-6/OLZP („**SLP**“) který je přiložen k této Smlouvě jako Příloha A. Instituce a její lékaři se dále budou jednotlivě i společně nazývat jako „**Pracoviště**“.

1. Rozsah léčebného užití – Pracoviště léčí pacienta (pacienty) profesionálně a kompetentně v souladu s Přílohou A popisující léčebný plán („**Léčebný plán**“) a ustanoveními této Smlouvy.

2. Změny v Léčebném plánu - Pracoviště není oprávněno provádět jakékoliv změny v léčebném plánu popsané v Příloze A bez předchozího souhlasu regulačního úřadu a bez předchozího písemného souhlasu Společnosti.

3. Přístup k Léčivu – Společnost se zavazuje zdarma dodávat na **Pracoviště** Sotorasib, AMG 510 120mg, potahované tablety („**Léčivo**“) jak bude vyžadovat Léčebný plán. Pracoviště bere na vědomí a souhlasí s tím, že Společnost si vyhrazuje právo přerušit bezplatné dodávky Léčiva podle této dohody, jakmile bude léku udělen souhlas s uvedením na trh a bude hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebo krátce poté nebo kdykoli z bezpečnostních důvodů z důvodu nedostatku dodávek nebo ukončením této Smlouvy podle této části o ukončení. S výjimkou případů uvedených v předchozí větě v případě ukončení SLP Společnost zajistí bezplatnou léčbu Léčivem všem pacientům zařazeným do SLP po celou dobu trvání jejich benefitu z léčby Léčivem. Přístup k Léčivu je omezen pouze na způsobilého pacienta (pacienty) a na ty osoby, které jsou pod přímou kontrolou Pracoviště. Užití Léčiva k jakýmkoli účelům mimo Léčebný plán nebo jakýmkoli způsobem v rozporu s ním je zakázáno. Pracoviště nebude Léčivo ani jiné položky či služby, které Společnost poskytuje zdarma, poskytovat pacientovi(ům) ani jiným

This letter agreement ("**Agreement**") confirms that Amgen s.r.o., with its registered seat at Prague 1, Klimentská 1216/46, Postal Code 11002, Id. No.: 27117804, registered in the Commercial Register maintained by the Municipal Court in Prague under the file no.: C 97583 ("**Company**") agrees to provide Sotorasib (AMG 510) 120 mg, coated tablets ("**Drug**") to Masaryk Memorial Cancer Institute, ID: 00209805, Dpt. of Comprehensive Oncological Care, with registered seat at Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, represented by prof. Marek Svoboda, M.D., Ph.D. ("**Institution**") for the purpose of treating patients according to approved Specific Treatment Programme under file no. sukls124032/2021 and MZDR 18110/2021-6/OLZP ("**SLP**") which is annexed to this Agreement as Exhibit A. Institution and its physicians hereinafter shall be individually and collectively referred to as "**Site**".

1. Scope of Treatment Use - Site shall treat patient(s) in a professional, competent manner in accordance with the Exhibit A describing the treatment plan ("**Treatment Plan**") and the terms of this Agreement.

2. Changes to the Treatment Plan- Site may not make any changes to the Treatment Plan described in the Exhibit A without the approval of regulatory authority and Company's prior written approval.

3. Access to Drug - Company agrees to provide Sotorasib (AMG 510) 120 mg, coated tablets ("**Drug**") to the Site as required under the Treatment Plan at no charge. Site acknowledges and agrees that Company reserves the right to discontinue supply of free Drug under this Agreement once the Drug is granted marketing approval and is covered by public health insurance or shortly thereafter or at any time for safety reasons, due to shortage of supply, or by terminating this Agreement pursuant to the termination section herein. Except for cases mentioned in previous sentence after SLP is ended Company shall ensure supply of free Drug to all eligible patients in SLP as long as they benefit from the treatment by Drug. Access to Drug shall be limited to only eligible patient(s) and those persons who are under Site's direct control. The use of the Drug for any purpose outside of or in any manner inconsistent with the Treatment Plan is prohibited. Site shall not bill patient(s) or third party payers for the Drug or for any other items or services that Company provides without charge.

The Drug is provided free of charge by Company as described in Exhibit B.

plátcům za úplatu.

Společnost poskytuje Léčivo bezplatně, jak je popsáno v Příloze B.

Léčivo bude dodáváno výhradně do Ústavní lékárny Pracoviště, a to v pracovní dny v době od 7:00 do 15:00 hod. Ústavní lékárna potvrdí přijetí zásilky léčiva na dodací list. Na základě písemné žádosti vystavené Společností lékárna provede kusovou kontrolu o které vyhotoví protokol a umožní pracovníkům Společnosti provést fyzickou kontrolu skladových zásob. V případě jakéhokoliv rozporu mezi výsledkem inventury a protokolem vydaných zásob bude lékárna připravena tento rozdíl řešit a vysvětlit. Nepoužitě léčivo bude vráceno Společnosti.

4. Důvěrné informace – S ohledem na majetková práva a zájmy Společnosti se Pracoviště zavazuje udržovat v tajnosti veškeré informace získané od Společnosti či jejím jménem nebo získané v důsledku plnění této Smlouvy („**Důvěrné informace**“) a dále se zavazuje omezit přístup k Důvěrným informacím pouze na ty osoby, které jsou pod přímou kontrolou Pracoviště a které se budou podílet na používání těchto informací pro účely plnění povinností z této Smlouvy. Tyto informace nebudou v žádném případě použity k jiným účelům, než je účel popsáný v této Smlouvě, ani sdělovány třetím stranám bez písemného souhlasu Společnosti daného předem.

5. Majetková práva – Společnost ani Pracoviště nepřevádějí touto Smlouvou na druhou stranu žádná práva k patentům, autorská práva nebo jiná majetková práva kterákoliv ze stran, není-li v této Smlouvě uvedeno jinak.

Pracoviště souhlasí, že veškerá zakódovaná data (včetně dat o pacientech), výsledky a závěry vyplývající z Léčebného plánu poskytovaná na základě této Smlouvy („**Data**“) budou neprodleně sdělena Společnosti a stávají se výhradním vlastnictvím Pracoviště. Společnost má neomezené právo veškerá Data volně užívat jakýmkoliv způsobem, který si zvolí. Pracoviště tímto poskytuje Společnosti nevýlučnou, neodvolatelnou, plně splacenou celosvětovou licenci prostou veškerých licenčních poplatků, s právem užívat veškerá tato Data. Pracoviště souhlasí s tím, že poskytne Společnosti veškerou potřebnou součinnost za účelem plnění povinností plynoucích ze schváleného SLP (zejména počet pacientů, hodnocení výskytu všech vedlejších účinků, počet použitých balení produktu, příprava závěrečné zprávy).

The Drug will be supplied exclusively to Site's pharmacy on working days between 7 am and 3.30 pm. Site's Pharmacy will confirm receipt of Drug on delivery note. Upon written request of Company the Site's Pharmacy shall carry out inventory and make a report about it. Site's Pharmacy will enable Company to carry out a physical control of the Drug supplies. In the event of any discrepancy between the result of the inventory and the relevant dispensing log, Site's Pharmacy will be ready to examine and explain the discrepancy. The unused Drugs will be returned to Company.

4. Confidential Information - In view of Company's proprietary rights and interests, Site agrees to maintain as confidential all information received from or on behalf of Company or obtained as a result of the performance of this Agreement ("**Confidential Information**"), and further agrees to limit access to any Confidential Information to only those persons who, under Site's direct control, will be engaged in employing such information for the purposes of fulfilling the obligations under this Agreement. At no time shall such information be employed for any purpose other than as described herein or disclosed to any third party without the prior written consent of Company.

5. Proprietary Rights - Neither Company nor Site transfers to the other by operation of this Agreement any patent right, copyright right, or other proprietary right of any party, except as described in this Agreement.

Site agrees that all encoded data (including patient-level data) results and conclusions resulting from the Treatment Plan ("**Data**") shall promptly be made known to Company and shall be the sole property of Site. Company shall have the unrestricted right to freely utilize all Data in whatever manner it desires. Site hereby grants Company a non-exclusive, irrevocable, fully paid-up, royalty free, worldwide license, with the right to use all such Data. Site agrees to provide the Company any needed cooperation in order to fulfill the duties of approved SLP (namely number of patients, evaluation of the occurrence of all side effects, the number of product packages used, preparation of final report).

Site agrees that all inventions, discoveries, know-how and the like, whether patentable or not, resulting from the Treatment Plan ("**Inventions**") shall promptly be made known to Company and shall be the sole property of Site. Company shall have the unrestricted right to freely utilize all such Inventions in whatever manner it desires. Site hereby grants to Company a nonexclusive, irrevocable, worldwide, perpetual, fully-paid, and royalty-free license to make, have made, use, sell, offer to sell, and import any such Inventions.

Pracoviště souhlasí, že veškeré vynálezy, objevy, know-how apod., bez ohledu na to, zda je lze chránit patentem či nikoliv, vyplývající z Léčebného plánu („Vynálezy“), budou neprodleně oznámeny Společnosti a stávají se výhradním vlastnictvím Pracoviště. Společnost má neomezené právo veškeré Vynálezy volně užívat jakýmkoliv způsobem, který si zvolí. Pracoviště tímto poskytuje Společnosti nevýlučnou, neodvolatelnou, časově neomezenou a plně splacenou celosvětovou licenci prostou veškerých licenčních poplatků na výrobu, užívání, prodej, nabízení k prodeji či dovoz těchto Vynálezů.

6. Publikace - Bude-li mít Pracoviště zájem publikovat Léčebný plán, poskytne Společnosti pro její informaci nejméně šedesát (60) dnů před podáním k publikaci pracovní verzi rukopisu a obdobně jí poskytne veškeré abstrakty na konference, prezentace ve formě slidů nebo posterů a další dokumenty či materiály, které je možné vyhotovit v písemné nebo tištěné podobě, a to patnáct (15) dnů před navrhovaným datem jejich zveřejnění. Požádá-li o to Společnost, Pracoviště dočasně (po dobu až šedesáti (60) dnů) pozastaví publikaci, je-li to nutné k podání patentové přihlášky nebo k přijetí jiných opatření, které bude Společnost považovat za nezbytná ke zřízení anebo zachování majetkových práv, a nebude do navrhované publikace zahrnovat ani z ní odstraňovat jakékoliv údaje nebo informace poskytnuté Společností, které Společnost označí za důvěrné nebo za předmět svého vlastnictví.

Instituce a Lékař v jakékoliv publikaci odkáží na podporu Společnosti.

Kromě výše uvedeného Společnost a Pracoviště nebudou vzájemně používat své názvy (včetně názvů případných dceřiných společností druhé strany nebo její mateřské společnosti), symboly či označení ani označení z nich odvozená, a to v žádné formě publikace bez písemného souhlasu strany či stran, jimž náleží, daného předem, avšak s tím, že Společnost může bez písemného souhlasu Pracoviště daného předem informovat o existenci a účelu této Smlouvy a o názvu anebo kontaktních informacích kterékoliv ze stran této Smlouvy.

7. Dodržení platných právních předpisů a zavedené postupy - Pracoviště zajistí, aby byl Léčebný plán poskytován v souladu s platnými právními předpisy, vyhláškami a směrnicemi, včetně správné klinické praxe popsané ve směrnicích vydaných Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (ICH), písemnými pokyny, a zásadami které Společnost poskytla nebo na kterou odkázala, a platnými předpisy upravujícími kontrolu exportu a hospodářské sankce, které zakazují dovoz produktů a technologií původem ze Spojených států amerických do některých zakázaných zemí a

6. Publications - If Site would like to publish on the Treatment Plan, it shall for information provide to Company within sixty (60) days in advance of submission for publication any proposed manuscript and similarly provide any conference abstracts, slide or poster presentations or any other documents or materials reducible to written or printed form fifteen (15) days prior to proposed disclosure. If requested by Company, Site will temporarily (for a period of up to sixty (60) days) withhold publication where this is required to allow for the filing of a patent application or the taking of such other measures as Company considers necessary to establish and/or preserve its proprietary rights and will not include in /remove from any proposed publication any data or information supplied by and identified as proprietary or confidential by Company.

The Institution and the Physician shall reference Company's support in any publication.

Apart from the above, Company and Site shall not use each other's names (including the names of the other party's subsidiaries or parent, (if any)), symbols or marks, or any derivatives thereof in any form of publicity without the prior written consent of the owning party or parties, except that, without prior written consent of Site, Company may identify the existence and purpose of this Agreement, the name, and/or the contact information of any party to this Agreement.

7. Compliance with Applicable Law and Accepted Practice - Site shall ensure that the Treatment Plan is conducted in compliance with all applicable laws, regulations and guidance, including good clinical practice prescribed in guidance issued by the International Conference on Harmonization (ICH), written instructions and policies provided or referenced by Company, and applicable export control and economic sanctions regulations, which prohibit the shipment of United States-origin products and technology to certain restricted countries, entities and individuals, as well as applicable anti-bribery laws pertaining to interactions with government agents, officials and representatives (collectively, "**Applicable Law(s)**"). Site represents and warrants that it has obtained, and will maintain for the term of this Agreement, all licenses, authorizations, approvals, and reviews required by any governmental authority for performance of its obligations hereunder.

některým zakázaným subjektům a osobám, jakož i v souladu s platnými předpisy proti úplatkářství v souvislosti s kontaktem s vládními zmocněnci, úředníky a zástupci (společně „**Platné právní předpisy**“). Pracoviště prohlašuje a zaručuje, že si zajistilo a po dobu platnosti této Smlouvy bude mít zajištěny, veškeré licence, povolení, souhlasy a kontroly požadované státními orgány pro plnění svých povinností z této Smlouvy.

- (i) Zejména pak Pracoviště prohlašuje a zaručuje, že Pracoviště ani žádné z osob a společností, které pracují jeho jménem, nebudou přímo ani nepřímo nabízet, platit, slibovat platbu či povolovat podobné nabídky, sliby nebo platby ve formě jakékoliv hodnoty osobě nebo subjektu za účelem získání nebo udržení zakázek nebo jakékoliv neoprávněné výhody v souvislosti s touto Smlouvou, a že ani jinak neporuší Platné právní předpisy upravující veřejné nebo komerční úplatkářství nebo korupci či s nimi související („Protikorupční zákony“). Pracoviště dále prohlašuje, že veškeré záznamy související s touto Smlouvou budou úplné a přesné.
- (ii) Pracoviště potvrzuje, že pacienti souhlasili se sdílením zdravotní anamnézy a stavu a souhlasí a zaručuje, že si před tím, než bude pacientům umožněna účast na léčbě, zajistí platný informovaný souhlas od každého pacienta nebo jeho právního zástupce v souladu s platnými právními předpisy a touto Smlouvou.
- (iii) Pracoviště vzalo v úvahu možná rizika pro pacienty v souvislosti s užitím Léčiva a dospělo k závěru, že potenciální přínos pro pacienty převažuje nad riziky;
- (iv) Pracoviště ověřilo, že onemocnění, pro které je Léčivo požadováno, je chronické onemocnění, které vážně ovlivňuje zdraví pacientů, nebo je považováno za život ohrožující a nelze jej uspokojivě léčit léčivým přípravkem, který je aktuálně na trhu a je schválen pro léčbu indikace z Léčebného plánu;
- (v) Pracoviště si je vědomo toho, že je povinno podávat Léčivo v souladu s touto Smlouvou a v souladu s dalšími písemnými pokyny a informacemi prokazatelně obdrženými od Společnosti a při podání Léčiva postupovat lege artis a že Společnost nenese žádnou odpovědnost za

- (i) In particular, Site represents and warrants that it or any person or company working on behalf of Site shall not directly or indirectly offer, pay, promise to pay or authorize such offer, promise or payment of anything of value to any person or entity for the purpose of obtaining or retaining business or any improper advantage in connection with this Agreement, or that would otherwise violate any Applicable Law, concerning or relating to public or commercial bribery or corruption (“Anti-Corruption Laws”). Site further represents that any records that relate to this Agreement shall be complete and accurate.
- (ii) Site confirms that Patients have consented to share their medical history and condition and agrees and warrants that it will obtain a valid informed consent form from each Patient or its legal representative in accordance with Applicable Laws and this Agreement before Patients are allowed to participate in the Treatment Plan.
- (iii) Site has taken into consideration the potential risk for the Patients to use the Drug and has concluded that the potential benefit for Patients outweighs the risks;
- (iv) Site has verified that the disease for which the Drug is requested is a chronic disease that severely affects Patients’ health or is considered life threatening and cannot be satisfactorily treated by a medicinal product currently marketed and approved for the treatment of the indication of the Treatment Plan;
- (v) Site acknowledges that the liability for the administration of Product in compliance with this Agreement and other written instructions and information demonstrably received from Company resides with Site and that Company bears no liability for any consequences arising from the administration of Product in conflict with the above instructions and information and non lege artis acts. This paragraph is without prejudice to Sect 49(4) of Act No. 378/2007 Sb., on Pharmaceuticals, as amended, according to which the proposer of the compassionate use, i.e.

<p>jakékoliv následky podání Léku v rozporu se shora uvedenými pokyny a informacemi a non lege artis postupem. Tento odstavec se nijak nedotýká ustanovení § 49 odst. 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, dle kterého za průběh specifického léčebného programu v souladu odpovídá předkladatel, tj. Společnost.</p>	<p>Company is liable for the conduct of the Specific Treatment Programme.;</p>
<p>(vi) Pracoviště uchovává veškeré záznamy po dobu deseti (10) let od ukončení léčby nebo po dobu delší, vyžadují-li to Platné právní předpisy. Pracoviště přijme přiměřená a obvyklá opatření, aby zabránila ztrátě nebo pozměnění těchto záznamů.</p>	<p>(vi) Site shall maintain all records for ten (10) years from completion of the Treatment Plan or longer, if required by Applicable Law. Site shall take reasonable and customary precautions to prevent the loss or alteration of any such records.</p>
<p>(vii) Pracoviště prohlašuje a zaručuje, že se na Pracoviště ani jeho zástupce nevztahuje žádný zákaz účasti, diskvalifikace ani vyloučení podle jakýchkoliv pravidel v žádné z jurisdikcí, v nichž kdy působili, zejména v Evropě nebo Spojených státech amerických (kde hlavními platnými předpisy jsou: Zákon o prosazování generických léčiv z roku 1992, Kniha 21 Kodexu federálních právních předpisů („C.F.R.“), § 312.70 a 42 C.F.R., část 1001 a násl.). Pracoviště neprodleně uvědomí Společnost o jakémkoliv šetření souvisejícím se zákazem účasti, diskvalifikací nebo vyloučením Pracoviště nebo jeho zástupců a o zahájení jakéhokoliv řízení s ním souvisejícího. Oznámení nebo nepodání tohoto oznámení podle tohoto odstavce představuje porušení Smlouvy, v jehož důsledku je Společnost oprávněna s okamžitou platností vypovědět tuto Smlouvu za její porušení, a to bez ohledu na jakákoliv práva Pracoviště na nápravu.</p>	<p>(vii) Site represents and warrants that neither Site nor Site Representatives have been the subject of a debarment, disqualification or exclusion under any rules, in any jurisdiction where they have practiced, in particular in Europe or in the United States (where the main applicable texts are: Generic Drug Enforcement Act of 1992, Title 21 Code of Federal Regulations (“C.F.R.”) Section 312.70 and 42 C.F.R. Part 1001 et seq.). Site shall notify Company immediately upon any inquiry concerning debarment, disqualification, or exclusion of Site or Site Representatives, or the commencement of any proceeding concerning the same. Notice of or failure to provide any such notice under this Section shall constitute a breach hereunder for which Company may terminate this Agreement immediately for default notwithstanding any right of Site to cure.</p>
<p>(viii) Společnost může vyžadovat, aby Pracoviště sdělilo Společnosti, jejím přidruženým společnostem a jejich příslušným dodavatelům (společně “Zástupci společnosti”) určité osobní údaje svých zaměstnanců (např. jméno, obchodní kontaktní údaje), které jsou pro Společnost a Zástupce společnosti nezbytné pro dodržování Smlouvy a povinností uložených příslušnými zákony, pokyny nebo regulačními orgány, které mohou mimo jiné zahrnovat zpracování těchto osobních údajů pro účely hlášení bezpečnosti produktu a distribuce Léčiva. Tyto</p>	<p>(viii) Company may require that Site disclose to Company, its affiliates and their respective contractors (together Company Representatives”), certain personal information of its staff (e.g., name, business contact information) as necessary for Company and Company Representatives to comply with this agreement and with their respective obligations imposed by Applicable Law, guidance or regulatory authorities, which may include without limitation processing such personal information for purposes of product safety reporting and distribution of the Drug. Such personal information may, if necessary, be made available to regulatory authorities and ethics committees. Site acknowledges that Company is a multi-national company which maintains datacenters around the world, including in the European Union and the United</p>

osobní údaje mohou být v případě potřeby zpřístupněny regulačním orgánům a etickým výborům. Pracoviště bere na vědomí, že Společnost je součástí celosvětové společnosti, která má datová centra po celém světě, včetně Evropské unie a Spojených států amerických (globální ústředí společnosti Amgen Inc.). Pracoviště rozumí a souhlasí s tím, že použití a zveřejnění osobních údajů Společností může být přeneseno na jiné společnosti Amgen nebo na smluvní partnery poskytující služby společnosti Amgen v zemích, které nemusí vyžadovat stejnou úroveň ochrany údajů jako země, ve které byly shromážděny; osobní údaje však budou přeneseny až po ověření toho, že jsou k dispozici přiměřená ochranná opatření (Standardní Smluvní Doložky ve formě schválené Evropskou komisí), které tyto údaje chrání. Předávání osobních údajů mezi společnostmi Amgen a jejími entitami se řídí příslušnými zákony a našimi Závaznými Firemními pravidly (BCR). Další informace o BCR, včetně možnosti podat stížnost na jakékoli zpracování osobních údajů v rozporu s BCR, jsou k dispozici na adrese <http://www.amgen.com/bcr/>.

(ix) Společnost může v souvislosti s plněním této smlouvy jako správce osobních údajů zpracovávat osobní údaje pacientů Instituce včetně informací o zdravotním stavu, a to za účelem poskytování informací oprávněným orgánům veřejné správy v souladu s jejími právními povinnostmi z důvodu veřejného zájmu v oblasti veřejného zdraví týkající se zajištění kvality a bezpečnosti léčivých přípravků (povinnosti farmakovigilance) v souladu s přílohou C k této Smlouvě, a to v rozsahu iniciály pacienta, pohlaví, datum narození nebo věková kategorie, detail hlášení nežádoucí události, včetně údajů o zdravotním stavu a léčbě.

(x) S jakýmkoliv požadavkem na přístup, opravu, výmaz nebo přenositelnost osobních údajů se obraťte na Vašeho pověřence pro ochranu osobních údajů společnosti Amgen na adrese privacyoffice@amgen.com. Stížnosti lze podat také u orgánu pro ochranu osobních údajů. Společnost Amgen může zpracovávat osobní údaje po

States (Amgen Inc.'s global headquarters). Site understands and agrees that Company's use and disclosure of personal information may be transferred to other Amgen companies or to contractual partners providing services to Amgen located in countries that may not require the same level of data protection as the country in which was collected; however, personal information will only be transferred after ensuring that adequate safeguards (Standard Contractual Clauses in a form approved by the EU Commission) are in place to protect such information. Transfers of personal information among Amgen and its group entities follow applicable laws and our Binding Corporate Rules (BCRs). Additional information on the BCRs, including the ability to file a complaint about any processing of personal information in violation of the BCRs, are available at <http://www.amgen.com/bcr/>.

(ix) Company may, in connection with the performance of this Agreement, as a personal data controller, process personal data of Institution's patients, including information about their medical condition, in order to provide these data to public authorities for reasons of public interest in the area of protection of public health, consisting in the quality and safety of medicinal products (pharmacovigilance) in accordance with Exhibit C of the Agreement, in the following scope: patient initials, sex, date of birth or age interval, detail of report on adverse event, including data on medical condition and treatment.

(x) Any request to access, correct, delete or to request portability of personal information, must be addressed to Amgen Data Protection Officer at privacyoffice@amgen.com. Complaints may also be lodged to the data protection authority. Amgen may process personal information for the duration of the Agreement, in any event as long as required by contractual and legal retention obligations. Extended version of of Amgen's privacy statement for Health Care Professionals can be found at: www.amgen.com/hcpprivacy

dobu trvání smlouvy, v každém případě však tak dlouho, jak vyžadují smluvní a zákonné povinnosti uchování osobních údajů. Rozšířená verze prohlášení o ochraně osobních údajů společnosti Amgen pro zdravotnické odborníky je k dispozici na adrese: www.amgen.com/hcpprivacy

8. Zprávy o bezpečnosti a další zprávy

V souvislosti s povinností Pracoviště dodržovat veškeré platné regulační požadavky související s podáváním zpráv o bezpečnosti je Pracoviště povinno splnit požadavky uvedené v příloze s názvem „Příloha – Požadavky na podávání zpráv o bezpečnosti“, která je přílohou této Smlouvy. Příloha s Požadavky na podávání zpráv o bezpečnosti bude neprodleně aktualizována, bude-li to nezbytné z důvodu změn Platných právních předpisů nebo dohodnou-li se na tom strany z jiného důvodu. V případě nesrovnalostí mezi ustanoveními této Smlouvy a ustanoveními Přílohy Požadavky na podávání zpráv o bezpečnosti, mají ustanovení Přílohy Požadavky na podávání zpráv o bezpečnosti přednost ve věcech bezpečnosti a farmakovigilance.

9. Prohlášení o zárukách – Pracoviště si je vědomo skutečnosti, že léčivo není dosud registrováno Státním ústavem pro kontrolu léčiv či Evropskou lékovou agenturou pro použití v České republice. Za použití neregistrovaného léčivého přípravku v souladu se zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, odpovídá pracoviště. Pracoviště si zajistí pojistnou smlouvu nebo program v míře dostatečné k pokrytí jeho povinností přijímaných na základě této Smlouvy a v míře požadované Platnými právními předpisy.

10. Smluvní období a ukončení Smlouvy - Pro účely této Smlouvy se „**Datem účinnosti**“ rozumí datum, kdy tuto Smlouvu podepíše poslední ze stran. Ibaže Smlouva podléhá zveřejnění dle čl. 11 této Smlouvy. V tomto případě nabývá Smlouva účinnosti publikací Smlouvy v registru smluv. Smlouva je plně platná a účinná do ukončení léčby Pracovištěm nebo do dřívějšího ukončení podle této Smlouvy. Kterákoliv ze stran je oprávněna Smlouvu vypovědět s okamžitou platností písemnou výpovědí zaslanou ostatním stranám. Neprodleně po doručení výpovědi Pracoviště zastaví provádění procedur u pacienta v souladu s pokyny Společnosti, v míře, která je z lékařského hlediska přípustná a vhodná.

11. Uveřejnění Smlouvy v registru smluv

V případě, že Smlouva, podléhá uveřejnění dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, ve znění pozdějších předpisů („Zákon o registru“), uplatní se následující ustanovení.

8. Safety and Other Reports –

In connection with Site's obligation to comply with all applicable regulatory requirements regarding safety reporting, Site shall comply with the requirements set forth in the exhibit entitled, "**Exhibit Safety Reporting Requirements**," attached hereto. The Safety Reporting Requirements Exhibit will be promptly updated if required by changes in Applicable Law or as is otherwise agreed upon by the parties. Shall there be any discrepancy between the terms of this Agreement and those contained in the Safety Reporting Requirements Exhibit, then the provisions of the Safety Reporting Requirements Exhibit shall take precedence for what concerns safety and pharmacovigilance provisions.

9. Disclaimer of Warranties Site acknowledges that the Drug has not been registered for the use in Czech Republic by State Institute for Drugs Control or European Medicines Agency. Site is responsible for use of such unregistered pharmaceutical in accordance with Act No. 378/2007 Sb., on Pharmaceuticals, as amended. Site shall maintain a policy or program of insurance at levels sufficient to support its obligations assumed under this Agreement and as required by Applicable Law.

10. Term and Termination - For purposes of this Agreement, "**Effective Date**" shall mean the last date on which a party executes this Agreement, unless the Agreement is subject to the publication accordingly to the art. 11 hereof. In this case, the Agreement is effective by the date of its publication in the Contract Registry. This Agreement shall remain in full force and effect until the completion by the Site of the Treatment Plan or earlier termination pursuant hereto. Any party may terminate this Agreement immediately upon written notice to the other parties. Immediately upon receipt of a notice of termination, Site shall cease conducting procedures on the patient(s) as directed by Company, to the extent medically permissible and appropriate.

11. Publication in the Contract Registry

In case the Agreement is subject to the publication accordingly to the Act no. 340/2015 Coll., on Contract Registry („Registry Act“) following provisions shall apply.

The Parties agree that the publication shall be carried out by the Site by publishing, making available or providing for publication only the version of Agreement prepared for this purpose and provided by the Company no later than the date of

Smluvní strany se dohodly, že uveřejnění provede Pracoviště, a to tak, že uveřejní, zpřístupní či poskytne ke uveřejnění výlučně tu verzi Smlouvy, kterou jí za tímto účelem připraví a poskytne Společnost nejpozději v den podpisu Smlouvy, a to ve strojově čitelném formátu v elektronické podobě zasláním na emailovou adresu XXXXX. Instrukce uveřejní Smlouvu nejpozději do pěti (5) pracovních dní od doručení Smlouvy Společností, jak je uvedeno výše.

Bez ohledu na ujednání v předchozí větě je Pracoviště oprávněna zaslat Smlouvu do registru vždy pouze po předchozím písemném schválení její konečné podoby Společností. Pokud je dle Zákona o registru účinnost této Smlouvy vázána na uveřejnění v registru, pak tato účinnost nastává takovým zveřejněním bez ohledu na jakákoliv jiná ustanovení této Smlouvy.

12. Různé – Tato Smlouva představuje celé ujednání stran o jejím předmětu a nahrazuje všechny dřívější nebo souběžné dohody bez ohledu na to, zda byly uzavřeny písemně nebo ústně. Ustanovení Smlouvy lze měnit pouze s oboustranným písemným souhlasem stran Smlouvy. Pracoviště není oprávněno postoupit ani převést žádná ze svých práv či povinností z této Smlouvy bez písemného souhlasu Společnosti daného předem. Pracoviště není oprávněno právně zavazovat Společnost, ať smluvně, ústními prohlášeními, či jinak. Pracoviště působí jako nezávislý subjekt, nikoliv jako zmocněnec, zaměstnavatel nebo partner Společnosti ani jako společný zaměstnavatel. Faxy nebo naskenované kopie podpisů nebo elektronické obrázky podpisů se považují za originální podpisy, pokud to příslušné zákony nezakazují. Tato smlouva je vyhotovena v české a anglické verzi. V případě rozporu mezi oběma verzemi má anglická verze přednost.

Amgen s.r.o.

Podepsáno / Signed by: MUDr. Petr Cypro

Pracovní pozice /Title: Prokurista
Datum / Date: 17. 8. 2021

Podepsáno / Signed by: Mgr. David Vala, MBA

Pracovní pozice /Title: Prokurista
Datum / Date: 18. 8. 2021

signing the Contract, in electronic machine-readable format by sending to the email address XXXXX. The site will publish the Agreement no later than five (5) working days from the delivery of the Agreement by the Company, as set out above.

Irrespective of the arrangements in the previous sentence, the Site is entitled to send the Agreement to the registry only after the previous written approval of its final version by the Company. If the effectiveness of this Agreement is bound to the publication in the registry pursuant to the Registry Act, such effectiveness occurs upon such publication, irrespective of any other provisions hereof.

12. Miscellaneous - This Agreement constitutes the entire agreement of the parties with respect to the subject matter hereof, and supersedes any other prior or contemporaneous agreements, written or oral. The terms of this Agreement may only be amended by the mutual written consent of the parties hereto. Site may not assign or transfer any of their rights or obligations under this Agreement without the prior written consent of Company. Site does not have the authority to legally bind Company by contract, verbal representation, or otherwise. Site is engaged in an independent entity and not as an agent, employee, partner, or joint employer of Company. Facsimiles or scanned copies of signatures or electronic images of signatures shall be considered original signatures unless prohibited by Applicable Law. This Agreement is executed in Czech and English version. In case of discrepancy between these version, the English version shall prevail.

Masarykův onkologický ústav

Podepsáno / Signed by: prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Pracovní pozice/Title: director / ředitel

Datum / Date: 26. 8. 2021



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

DODATEK A / EXHIBIT A- Popis SLP
DODATEK B / EXHIBIT B- PROVISION OF DRUG
DODATEK C / EXHIBIT C - SAFETY REPORTING REQUIREMENTS
DODATEK D/ EXHIBIT D - PRIVACY FORM

PŘÍLOHA A / EXHIBIT A

Popis specifického léčebného programu (SLP): **Léčba dospělých pacientů s předléceným, neresekabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací KRAS p.G12C sotorasibem (AMG 510) v České republice**

1. Úvod k přípravku sotorasib (AMG 510) a zdůvodnění SLP

Karcinom plic představuje podle statistiky Světové zdravotnické organizace WHO v celosvětovém měřítku jednu z nejčastějších příčin úmrtí v důsledku maligního onemocnění. Nejvíce zastoupeným histotypem je nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), který bývá diagnostikován u přibližně 80 % pacientů (World Health Organization [WHO] Statistics, 2018). V Evropě bylo v roce 2018 registrováno 470 039 nových případů karcinomu plic (80-85 % NSCLC) a počet úmrtí v důsledku tohoto onemocnění se uvádí 387 913 (GLOBOCAN – Lung Cancer, 2018). Pokročilý NSCLC (stadia IIIB a IV) je závažným, život ohrožujícím onemocněním a pětileté přežití je popsáno u pouze 5,2 % pacientů (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], 2019).

Léčba pokročilého NSCLC zaznamenala významné pokroky v souvislosti s příchodem imunoterapeutických režimů a cílených (terčových) terapií, které účinně působí u nádorů s řídicími mutacemi jako jsou ALK (anaplastic lymphoma kinase), ROS (proto-oncogene tyrosine-protein kinase), EGFR (epidermal growth factor receptor), BRAF (B-raf) či NTRK (neurotrophic tyrosine kinase). Souhrnná doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European Society for Medical Oncology) proto vyzývají k testování těchto biomarkerů u všech pacientů s maligním onemocněním (Ettinger et al, 2019; Planchard et al, 2018).

Doposud však není dostupná žádná schválená specifická cílená léčba pro pacienty s NSCLC, u nichž byla detekována mutace KRAS p.G12C (Román et al, 2018; McCormick, 2016). U nemalobuněčných karcinomů plic europoidní populace (kavkazská rasa) je popisována frekvence mutace KRAS G12C přibližně 12 % (Aredo et al., 2019; El Osta et al., 2019). Konkomitantní výskyt jiné řídicí mutace společně s KRAS je raritní (Scheffler et al, 2019; Martorell et al, 2017; Gainor et al, 2013; Studie 20200097, 20180277 a 20190344). Z tohoto důvodu doposud schválené cílené terapie nepředstavují pro pacienty s mutací KRAS p.G12C léčebnou možnost a standardem péče je zde chemoterapie, imunoterapie či jiné anti-angiogenní preparáty (Planchard et al, 2018). Navíc, přítomnost mutace KRAS u NSCLC je spojována s celkově horší prognózou a odpovědí na léčbu, jak uvádí dostupná data ze současných terapeutických režimů, tito pacienti dosahují medián celkového přežití (OS) maximálně 13 měsíců, medián doby do progresu onemocnění (PFS) maximálně 4,5 měsíce a míru objektivní odpovědi (ORR) nejvíce 23 % (Alimta SPC, 2020; Cyramza SPC, 2020; Giotrif SPC, 2020; Keytruda SPC, 2020; Opdivo SPC, 2020; Tarceva SPC, 2019; Taxotere SPC 2020; Tecentriq SPC, 2019; Vargatef SPC, 2020).

Sotorasib (AMG 510) je malá molekula, která specificky a ireverzibilně inhibuje protein KRAS s mutací G12C. Tímto blokuje interakci proteinu KRAS s dalšími efektorovými molekulami (jako např. RAF) a zabraňuje tak následným aktivačním procesům, včetně fosforylace kinázy regulující extracelulární signály (ERK) (Simanshu et al, 2017; Ostrem et al, 2013).

Účinnost, bezpečnost, farmakokinetika a farmakodynamika monoterapie sotorasibem je zkoumána v sérii klinických studií fáze I/II (20170543) a fáze III (2019009) u pacientů s pokročilými solidními tumory s potvrzenou mutací KRAS p.G12C (Tisková zpráva Amgen, 28.1.2021).

Ve studii fáze I (20170543) bylo do kohorty s monoterapií sotorasibem v dávce 960 mg/den zařazeno 34 pacientů s diagnózou NSCLC. Z toho souboru byla u 16 pacientů podle kritérií RECIST 1.1 potvrzena částečná odpověď (PR). Míra objektivní odpovědi (ORR) byla 47,1 % (95% CI, rozpětí: 29,78 – 64,87). Medián trvání délky odpovědi (DoR) nebyl během 9měsíční periody sledování dosažen (Hong et al., 2020).

Do fáze II této studie (20170543) bylo zařazeno 126 pacientů s diagnózou NSCLC. Medián věku byl 63,5 let (rozpětí 37- 80 let) a u většiny pacientů se jednalo o skvamózní typ NSCLC (99,2 %) ve stádiu IV (96,0 %). Výkonnostní stav podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl 1 u 69,8 % pacientů, medián předlécení představoval 2 předchozí linie protinádorové terapie (89,7 % chemoterapie na bázi platiny; 91,3 % antiPD-1/PD-L1 imunoterapie a 81 % bylo předléceno oběma uvedenými režimy). V populaci pacientů s diagnózou NSCLC byla míra objektivní odpovědi (podle kritérií RECIST 1.1) 37,4 % (95% CI: 28,8 - 46,6) a u 46 pacientů (ze 123 hodnotitelných

subjektů) byla potvrzena kompletní nebo částečná odpověď. K dosažení odpovědi docházelo v mediánu za 1,35 měsíce (rozpětí: 1,2 – 6,1) a medián délky trvání odpovědi byl 8,4 měsíce (rozpětí: 6,9 – 8,4). Střední hodnota délky následného sledování pacientů byla 6,9 měsíce (rozpětí: 1,3 – 8,4). V čase analýzy setrvalo 24 pacientů (52,2 % z celkového počtu respondentů) stále v odpovědi na léčbu. Medián doby do progresu (podle RECIST 1.1) byl 6,8 měsíce (rozpětí 5,1 – 8,2) se střední hodnotou délky následného sledování 8,3 měsíce. Medián celkového přežití (OS) byl 12 měsíců (rozpětí: 9,5-nedosaženo) (Li et al., 2021).

Do analýzy bezpečnosti byla zařazena data od 190 pacientů s diagnózou NSCLC a mutací KRAS p.G12C, kteří byli léčeni sotorasibem v dávce 960 mg 1x denně ve studii 20170543. U 187 (98,4 %) byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda v průběhu studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (43,2 %), nevolnost (27,4 %) a únava (23,2 %). U 9,5 % pacientů bylo v důsledku nežádoucích příhod potřebné přerušit léčbu. Podle stupně byly nežádoucí účinky hlášeny jako závažné u 52,1 % pacientů. Fatální nežádoucí účinky byly popsány u 16,3 % pacientů, ale žádný z fatálních nežádoucích účinků nebyl klasifikován jako související s léčbou sotorasibem. Nejčastější příčiny úmrtí byly důsledkem progresu onemocnění a jeho symptomů. Sotorasib byl spojen s přechodným zvýšením hladin sérových transamináz alanin aminotransferázy (ALT) a aspartát aminotransferázy (AST), které byly většinou asymptomatické. U většiny pacientů došlo po přerušování podávání sotorasibu k spontánní úpravě hladin a byli poté schopni pokračovat v léčbě bez nebo s úpravou dávky (Hong et al., 2020; Li et al., 2021).

Pokročilý předlčený nemalobuněčný karcinom plic je závažným, život ohrožujícím onemocněním s nepříznivou prognózou, omezenými možnostmi léčby a bez schválené cílené terapie pro pacienty, jejichž nádory nesou mutaci KRAS p.G12C. Výsledky léčby dostupnými režimy jsou u této skupiny pacientů málo uspokojivé, a proto zde vzniká signifikantní nenaplněná medicínská potřeba účinnější a specifitější terapie. Sotorasib specificky a ireverzibilně interaguje s cílovou mutací KRAS p.G12C a inhibuje tak jeho onkogenní působení. Monoterapie sotorasibem dosahuje ve studiích klinicky významných výsledků ve formě dosažení a trvání odpovědi na léčbu a potenciál vlivu na dobu do progresu i celkového přežití pacientů. Z pohledu bezpečnosti je sotorasib dobře tolerován a možná rizika spojená s léčbou jsou zvladatelná v rámci standardních postupů terapeutické praxe komplexních onkologických center. Na základě těchto výsledků FDA (U.S. Food and Drug Administration) potvrdila v únoru 2021 prioritní posouzení schválení sotorasibu pro léčbu dospělých pacientů s předlčeným, neresekabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací KRAS p.G12C (Tisková zpráva Amgen, 16. 2. 2021). Další zkoumání klinického přínosu a bezpečnosti monoterapie sotorasibem probíhá v rámci multicentrické randomizované aktivně kontrolované studie fáze III (NCT: 20190009).

Žádost o registraci sotorasibu v EU v indikaci NSCLC u dospělých pacientů s mutací KRAS p.G12C byla předložena na EMA v prosinci 2020. Sotorasib (pod obchodním názvem Lumakras) byl schválen FDA v květnu 2021 pro pacienty s mutací KRAS p.G12C v indikaci NSCLC.

2. Výběr pacientů do SLP

Zařazovací kritéria:

- 1 Patologicky zdokumentovaný lokálně pokročilý a neresekovatelný, nebo metastatický NSCLC
- 2 Zdokumentovaná mutace *KRAS p.G12C* podle místních doporučených vyšetření
- 3 Výkonnostní status podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2
- 4 Pacient nesplňuje podmínky pro účast v jakémkoliv probíhajícím klinickém hodnocení sotorasibu.*
- 5 Pacient vyčerpal jiné možnosti standardní péče pro lokálně pokročilé a neresekovatelné, nebo metastatické onemocnění včetně kombinované platinové chemoterapie, PD-1/PD-L1 imunoterapie a docetaxelu (pokud nejsou kontraindikovány)

NEBO

Pacient, který byl zařazen do klinického hodnocení sotorasibu, by mohl splnit podmínky pro účast v SLP podle názoru ošetřujícího lékaře a lékař společnosti Amgen s tím souhlasí.*

6 Adekvátní funkce orgánů definovaná jako:

Absolutní počet neutrofilů (ANC) > 1000 buněk/ μ l (bez podpory kolonie granulocytů stimulujícího faktoru během 2 týdnů před laboratorním vyšetřením pro zhodnocení tohoto kritéria)

Hemoglobin \geq 9.0 g/dl

Trombocyty \geq 75 000/ μ l

AST a ALT < 2,5 x horního rozmezí normy (ULN) (při jaterních metastázách \leq 5 x ULN)

Celkový bilirubin < 1,5 x ULN (pacienti se známou Gilbertovou chorobou se sérovým bilirubinem < 3 x ULN mohou být zařazeni, pokud je přímý bilirubin < 1 x ULN)

Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) nebo aktivovaný parciální trombotoplastinový čas (aPTT) < 1,5 x ULN

Kreatinin v séru < 1,5 x ULN NEBO clearance kreatininu/odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) \geq 45 ml/min/1,73m². Pro výpočet clearance kreatininu/eGFR je třeba použít rovnici Modification of Diet in Renal Disease. 24hodinový sběr moči není vyžadován, ale je povolen.

7 Interval QTc \leq 470 ms u žen a \leq 450 ms u mužů

8 Věk \geq 18 let

9 Pacienta nelze uspokojivě léčit přípravky schválenými v dané zemi

10 Pacientem podepsaný Informovaný souhlas před zahájením jakéhokoliv úkonu/vyšetření v rámci SLP.

* *Toto kritérium není relevantní pro ČR, protože KH se sotorasibem v ČR neprobíhají.*

Vyřazovací kritéria:

1 Smíšená histologie malobuněčného plicního karcinomu nebo smíšený NSCLC

2 Aktivní metastázy mozku

Pacienti se symptomatickými metastázemi v centrální nervové soustavě (CNS), kteří jsou neurologicky nestabilní nebo bylo nutné podat zvyšující se dávky steroidů pro zvládnutí CNS příznaků během 2 týdnů před dnem 1 v rámci SLP

Pacienty se stabilními mozkovými metastázami je možné zařadit

3 Pacient zařazený v současnosti nebo v minulosti do předchozího klinického hodnocení sotorasibu, pokud nesplňuje:

potvrzená progrese podle centrálního čtení podle kritérií RECIST 1.1 (pokud jsou použitelná)

A ZÁROVEŇ

pacient je schopný účastnit se dlouhodobého následného sledování v předchozím klinickém hodnocení sotorasibu (pokud se provádí)

A ZÁROVEŇ

účast pacienta v SLP předem schválil lékař společnosti Amgen.

- 4 V současnosti podávání léčby s jiným hodnoceným přípravkem nebo zdravotnickým prostředkem, nebo méně než 4 týdny (méně než 2 týdny, pokud šlo o chemoterapii) od ukončení léčby jiným hodnoceným přípravkem nebo zdravotnickým prostředkem, pokud se nepodával sotorasib. Jiné hodnocené intervence během účasti v SLP jsou vyloučené.
- 5 Nezotavené toxicity z předchozí protinádorové léčby definované jako nevyhojené podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (CTCAE) verze 5.0 stupně 0 nebo 1, nebo na úroveň požadovanou kritérii pro účast s výjimkou alopecie (povolen je jakýkoliv stupeň) nebo toxicity z předchozí protinádorové léčby, které jsou považovány za nevratné (definované jako přítomné a stabilní > 6 měsíců), endokrinní nežádoucí příhody, které jsou stabilně kompenzované příslušnou substituční léčbou jsou povoleny
- 6 Terapeutická nebo paliativní radioterapie během 2 týdnů před dnem 1 SLP. Pacienti se musí zotavit ze všech toxicit souvisejících s radioterapií na stupeň 1 a nižší podle CTCAE verze 5.0 s výjimkou alopecie (jakýkoliv stupeň alopecie je povolen).
- 7 Protinádorová léčba (chemoterapie, terapie protilátkami, molekulární cílená léčba, léčba retinoidy, hormonální léčba [vyjma pacientů s kompletně resekováným karcinomem prsu v anamnéze bez aktivního onemocnění s dlouhodobou adjuvantní endokrinní léčbou], nebo hodnocený přípravek) během 4 týdnů (chemoterapie během 2 týdnů) před dnem 1 SLP (vyjma kompletně resekovaného karcinomu prsu v anamnéze bez aktivního onemocnění). Cílená léčba inhibitory s malou molekulou během 14 dní před dnem 1 zahájení léčby sotorasibem, nebo 5násobku biologického poločasu podle toho, který interval je delší, vyjma situace, kdy je protinádorovou léčbou sotorasib (žádné vymývací období není potřeba).

Upozorňujeme, že léčba bisfosfonáty nebo protilátkami proti RANKL je povolena, pokud je potřebná jako léčba hyperkalcemie nebo pro prevenci kostních příhod.
- 8 Pacienti s aktivním virem hepatitidy B nebo C

Pacienti s aktivní hepatitidou B (pozitivní povrchový antigen viru hepatitidy B [HBsAg]) nebo virem hepatitidy C (HCV) (pozitivní HCV RNA)

Pacienti s předchozí infekcí virem hepatitidy B (HBV) nebo zhojenou infekcí HBV (definovaná jako přítomnost protilátky proti jadernému antigenu viru hepatitidy B [HBcAb] a absence HBsAg) je možné zařadit

Přenašeče HBV nebo pacienty, kterým je podávána protivirová léčba proti HBV nebo HCV, nelze zařadit

Pacienti s pozitivní protilátkou proti HCV je možné zařadit, pouze jestliže jsou negativní na HCV RNA podle polymerázové řetězové reakce (PCR)

- 9 V současnosti jiná malignita než NSCLC vyjma těch se zanedbatelným rizikem metastáz nebo úmrtí a předpokladem vyléčení (jako je adekvátně léčený karcinom in situ cervixu, bazaliom, spinocelulární karcinom, lokalizovaný karcinom prostaty, nebo duktální karcinom in situ léčený chirurgicky s kurativním záměrem).
- 10 Leptomeningeální onemocnění
- 11 V anamnéze nebo zřejmě jiná klinicky významná porucha nebo onemocnění, které by podle názoru ošetřujícího lékaře mohly znamenat riziko pro bezpečnost pacienta
- 12 Významná gastrointestinální porucha, která způsobuje významnou malabsorpci, vyžaduje intravenózní podání výživy nebo vede k neschopnosti užívat léky perorálně
- 13 Významné kardiovaskulární onemocnění jako je podle New York Heart Association (NYHA) (třída II a vyšší), infarkt myokardu během 6 měsíců před zařazením, nestabilní arytmie, nebo nestabilní angina
- 14 Závažné infekce během 4 týdnů před zařazením, u kterých mimo jiné došlo k hospitalizaci pro komplikace infekce, bakteriemií, nebo závažné pneumonii.
- 15 Podávání známých citlivých substrátů cytochromu P450 (CYP) 3A4 nebo P-glykoproteinu (P-gp) (s úzkým terapeutickým oknem) během 14 dní nebo 5násobku biologického poločasu léčiva nebo jeho aktivního metabolitu podle toho, který interval je delší, před dnem 1 SLP, které nebyly zkontrolovány a schváleny zdravotníkem.
- 16 Terapeutická perorální nebo intravenózní antibiotika během 1 týdne před zařazením. Profylaktická antibiotika jsou povolena po schválení zdravotníkem.
- 17 Ženy, které kojí nebo plánují kojit během účasti v SLP a dalších 7 dní po podání poslední dávky sotorasibu.
- 18 Ženy v plodném věku, které nejsou ochotné používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (definované jako nitroděložní tělísko, úplná abstinence, oboustranné přerušení vejcovodů a vazektomie partnera, pokud je jediným partnerem) během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 19 Ženy v plodném věku se pozitivním těhotenským testem při screeningu nebo v den 1 podle těhotenského testu ze séra a/nebo moči.
- 20 Muži s partnerkou v plodném věku, kteří nejsou ochotni dodržovat sexuální abstinenci (žádný heterosexuální pohlavní styk), nebo používat kondom během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 21 Muži s těhotnou partnerkou, kteří nejsou ochotni dodržovat sexuální abstinenci, nebo používat kondom během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 22 Muži, kteří nejsou ochotni zdržet se darování spermatu během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 23 Pacient se známou přecitlivělostí na jakýkoliv přípravek podávaný během léčby.

- 24 Podávání silných induktorů CYP3A4 (včetně bylinných přípravků jako je třezalka) během 14 dní nebo 5násobku biologického poločasu léčiva (podle toho, který interval je delší) před dnem 1 SLP, které nebyly zkontrolovány a schváleny zdravotníkem a lékařem společnosti Amgen.
- 25 Ženy, které plánují otěhotnět během SLP a 7 dní po podání poslední dávky sotorasibu.
- 26 Pacienti, kteří byli v minulosti léčeni přípravky působícími cíleně na protein KRAS s mutací G12C (jinými než sotorasib).

3. Léčba podávaná v rámci SLP

Sotorasib je k dispozici ve formě perorálních tablet s okamžitým uvolňováním o síle 120 mg.

Sotorasib bude podáván v dávce 960 mg (8 tablet) jednou denně. Pacienti by měli užívat dávku sotorasibu (všechny tablety ve stejný čas) s, nebo bez jídla v přibližně stejnou denní dobu, nejvýše v rozmezí 2 hodin.

Pokud dojde k vynechání dávky sotorasibu, nelze dávku užít, pokud uplynulo více než 6 hodin od původní doby podání. V podávání se bude pokračovat ve stejnou dobu dávkou následující den.

Pokud dojde ke zvracení po podání sotorasibu, dávka se nenahrazuje. V podávání se bude pokračovat ve stejnou dobu dávkou následující den.

Pacient bude léčen sotorasibem v rámci tohoto SLP do uplynutí 6 měsíců po schválení sotorasibu pro léčbu lokálně pokročilého a neresekovatelného, nebo metastatického NSCLC v České republice (pokud je to v souladu s místními zákony a nařízeními), nebo dokud dříve nenastane cokoliv z následujícího:

- progrese onemocnění;
- intolerance sotorasibu;
- úmrtí;
- odvolání informovaného souhlasu.

Úprava dávky, přerušení nebo trvalé ukončení léčby

Všichni pacienti zahájí podávání sotorasibu v dávce 960 mg jednou denně. Úrovně snižování dávky sotorasibu z důvodu toxicit u jednotlivých pacientů uvádí **Tabulka 1**. Podání sotorasibu bude ukončeno, dočasně přerušeno nebo dávka dočasně snížena při toxicitě, která podle názoru zkoušejícího lékaře opravňuje přerušení, nebo snížení dávky, jak popisuje **Tabulka 2**. Povoleno je snížit dávku dvakrát. Snížení dávky pod 240 mg jednou denně není povoleno. Pacientům, u kterých dojde k nežádoucí příhodě vyžadující snížení dávky pod 240 mg jednou denně, bude léčba sotorasibem trvale ukončena. Nežádoucí příhody je třeba hlásit podle odstavce 5.

Tabulka 1 Úrovně snižování dávky sotorasibu

Úroveň	Opatření
Dávka při zahájení	960 mg (8 tablet) jednou denně
První snížení dávky	480 mg (4 tablety) jednou denně
Druhé snížení dávky	240 mg (2 tablety) jednou denně

Tabulka 2 Doporučení pro úpravu dávky sotorasibu

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Zvýšené jaterní enzymy	Stupeň 2 AST nebo ALT s příznaky nebo Stupeň ≥ 3 AST nebo ALT	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤ 1 nebo úroveň před léčbou. • Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.
	AST nebo ALT $> 3 \times$ ULN s TBL $> 2 \times$ ULN bez jiné příčiny	<ul style="list-style-type: none"> • Trvale ukončit léčbu.
Nevolnost, zvracení nebo průjem přetrvávají i při příslušné podpůrné péči (včetně podání antiemetik nebo antidiarhoik)	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤ 1 nebo úroveň před léčbou. • Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.
Jiné toxicity související s léčbou	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤ 1 nebo úroveň před léčbou. • Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.

ALT = alanin aminotransferáza; AST = aspartát aminotransferáza; TBL = celkový bilirubin; ULN = horní limit normy

^a Stupně definovány podle NCI CTCAE verze 5.0

Vyloučená léčba

Protinádorová léčba jako chemoterapie, léčba protilátkami, molekulární cílená léčba, terapie retinoidy, hormonální léčba

Známé substráty citlivé na hladiny CYP3A4

Silné induktory CYP3A4

Pokud pacient potřebuje paliativní radioterapii nebo operaci jako léčbu bolesti během SLP, mělo by se podávání sotorasibu přerušit a ošetřující lékař by to měl oznámit společnosti Amgen co nejdříve. Pacient by měl léčbu sotorasibem znovu zahájit po dohodě lékaře společnosti Amgen a ošetřujícího lékaře, že je to vhodné.

Souběžná medikace

Během SLP může ošetřující lékař předepsat jakoukoliv souběžnou medikaci nebo léčbu, kterou považuje za nezbytnou v rámci podpůrné péče vyjma uvedených v odstavci Vyloučená léčba.

Konkomitantní podávání sotorasibu s inhibitory protonové pumpy ([PPI]; např. omeprazol) nebo antagonistů H₂ receptoru (např. famotidin) vedlo ke snížení koncentrací sotorasibu, což může snížit

účinnost sotorasibu. Podávání PPI nebo antagonistů H2 se sotorasibem je nutno se vyvarovat. Pokud je lékařsky nezbytná léčba antacidy, podává se sotorasib 4 hodiny před nebo 10 hodin po podání lokálních antacid. Pacienty, kteří užívají léčbu omezující žaludeční kyselost se sotorasibem, je třeba sledovat.

4. Doporučený rozvrh úkonů během účasti v SLP

Žádost o účast v SLP musí podat ošetřující lékař. Žádost se vyplňuje ve formuláři Patient Access Form (PAF) a nesmí obsahovat žádné specifické osobní údaje. Pacient podepisuje informovaný souhlas s účastí v SLP sotorasibu podle platných zákonů.

Pacient je považován za zařazeného, jakmile ošetřující lékař rozhodne, že splnil kritéria pro účast. Každý pacient, který bude zařazen do programu hodnocení SLP (definováno jako podpis informovaného souhlasu), obdrží unikátní identifikační číslo po vyplnění PAF. Identifikační číslo bude přiděleno přes Cliniport. Toto číslo se bude používat k identifikaci pacienta během SLP a musí se používat ve všech dokumentech programu týkajících se tohoto pacienta.

Tabulka 3 níže shrnuje doporučený postup monitorování pacienta během SLP. Během léčby bude hodnocení rozsahu nádorového onemocnění (CT/MRI) probíhat podle místní standardní praxe. Pacientů bude vydán deník léčby pro zaznamenávání adherence k podávání sotorasibu.

Návštěva pro následné sledování bezpečnosti (SFU) proběhne přibližně 30 (\pm 7) dní po ukončení podávání sotorasibu, nebo před zahájením nové protinádorové léčby podle toho, co nastane dříve.

Pacienti mohou podle svého uvážení ukončit léčbu sotorasibem v SLP kdykoliv.

Tabulka 3 Rozvrh úkonů

Cyklus (1 cyklus je 28 dní)	Screening	Léčebný cyklus				SFU
		1			2 a další (-/+ 7 dní)	
Den	-28 až -1	1			1	
Hodiny (podle podání dávky)		před	0	1	před	
Informovaný souhlas	X					
Demografie	X					
Potvrzení mutace <i>KRAS G12C</i>	X					
Anamnéza	X					
Souběžná léčba	X	←=====→				
Tělesné měření		←=====→				
Tělesné vyšetření	X	←=====→				
ECOG	X	←=====→				
EKG	X	←=====→				
Životní funkce	X	←=====→				
Hlášené příhody (podle odstavce 5)		←=====→				
Biochemie/hematologie/koagulace	X	X			X	X
Těhotenský test ze séra nebo moči	X	X			X	X
Vyšetření na hepatitidu B a C	X					
Deník léčby pro pacienty		←=====→				
CT/MRI		Podle standardní praxe				

Sběr a vyhodnocení dat

Sběr dat bude omezen na informace nutné pro posouzení kritérií pro účast, podávání sotorasibu a relevantní data o bezpečnosti pro splnění požadavků vyplývajících z regulačních nařízení. Zpracování výsledků bude spočívat v jejich vyjmenování a uvedení popisného shrnutí.

5. Metody monitorování bezpečnosti a jakosti

Sběr a hlášení nežádoucích příhod

A. Hlášení společnosti Amgen

Všechny příhody podléhající hlášení, které se u pacientů v rámci tohoto programu vyskytnou, musí být v souladu se „Smlouvou“ předány společnosti Amgen do 1 pracovního dne ode dne, kdy se o nich lékař dozvěděl, bez ohledu na to, zda s přípravkem společnosti Amgen souvisí, nebo jsou jím způsobeny. Podrobnosti o tom, co a jak hlásit a definice jsou uvedeny také ve Smlouvě.

Příhoda podléhající hlášení je:

- Nežádoucí příhoda (AE), což je jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta, kterému je podán léčivý přípravek společnosti Amgen, a která nemusí mít nezbytně příčinnou souvislost s podáním tohoto přípravku.
- Jiné bezpečnostní události (OSF) zahrnují následující situace bez ohledu na to, zda jsou či nejsou spojeny s výskytem AE: užití přípravku během těhotenství a/nebo kojení včetně těhotenství žen, jejichž sexuální partner přípravek užil nebo užívá, chyby při medikaci, předávkování, poddávkování, nesprávné použití, zneužití, závislost, přenos infekčního agens prostřednictvím kontaminovaného přípravku, neúmyslná expozice, expozice léku související s povoláním, nedostatečná terapeutická účinnost, vynechaná dávka, pokud se neužila před následující naplánovanou dávkou, nahlášení úmrtí pacienta po expozici přípravku, kdy další data nejsou k dispozici.
- Stížnost na kvalitu přípravku (PC) je jakákoli písemná, elektronická anebo ústní komunikace, která uvádí nedostatky ve vztahu k identitě, kvalitě, trvanlivosti, spolehlivosti, bezpečnosti, účinnosti nebo chování léku, kombinace léků či zdravotnického prostředku.

Datum zjištění je:

Datum, kdy lékař nebo jeho zástupce obdržel informaci/poprvé zaznamenal informaci o události, která by mohla podléhat hlášení (např. datum vyšetření, faxu, emailu nebo rozhovoru po telefonu, který lékař nebo jeho zástupce přijal). Toto datum musí být lékařem uvedeno a jasně sděleno nebo zapsáno na jakékoli informaci o bezpečnosti předávané společnosti Amgen.

Oznamování příhod podléhajících hlášení:



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

Předepisující lékař nebo jeho zástupce musí oznámit každou příhodu podléhající hlášení společnosti Amgen během jednoho (1) pracovního dne od dne zjištění.

Předepisující lékař nebo jeho zástupce nahlásí AE a OSF (s nebo bez AE) na oddělení bezpečnosti společnosti Amgen pomocí formuláře Expanded Access Safety Report Form a odešle vyplněný formulář na kontaktní údaje uvedené na formuláři.

Lékař nebo jeho zástupce nahlásí stížnost na přípravek (PC) na oddělení kvality společnosti Amgen pomocí formuláře Product Complaint Form a odešle vyplněný formulář přímo do společnosti Amgen na emailovou adresu uvedenou na formuláři.

Příhoda podléhající hlášení musí být oznámena společnosti Amgen bez ohledu na množství dostupných informací, nicméně pro každou událost podléhající hlášení lékař zaznamená všechny dostupné informace (např. detaily ohledně AE/OSF/PC, číslo šarže, sériové číslo výrobku společnosti Amgen).

Předepisující lékař bude spolupracovat se společností Amgen, pokud budou vyžádány následné informace o hlášené příhodě. Lékař tyto následné informace odešle společnosti Amgen ve stejné lhůtě jako první hlášení, tj. do jednoho (1) pracovního dne ode dne zjištění informací.

Lékař garantuje a prohlašuje, že bude dodržovat všechny platné zákony na ochranu osobních dat při plnění výše uvedených povinností.

Lékaři jsou rovněž upozorněni na povinnost předepisujícího lékaře nebo jeho zástupce dle § 93b zákona o léčivech neprodleně hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv všechna podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky nebo jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, se kterými se setkali v rámci tohoto programu.

B: Zpracování událostí podléhajících hlášení a hlášení na regulační autority

Společnost Amgen bude z tohoto SLP sbírat a ve své farmakovigilanční databázi Argus shromažďovat všechna hlášení získaná prostřednictvím formuláře Expanded Access Safety Report Form a Product Complaint Form. Amgen bude do EudraVigilance databáze hlásit všechny závažné nežádoucí účinky do 15 dnů a na SÚKL všechny nezávažné do 90 dnů (CIOMS emailem na farmakovigilance@sukl.cz). V případě smrti nebo ohrožení života pacienta při užívání přípravku v rámci SLP bude Amgen o této skutečnosti neprodleně informovat SÚKL e-mailem na adresu farmakovigilance@sukl.cz do 7 kalendářních dnů.

Všechny nežádoucí příhody zaznamenané v SLP Amgen vyhodnotí v rámci průběžné/závěrečné hodnotící zprávy.

6. Ukončení SLP

Screening SLP bude ukončen při schválení sotorasibu v České republice. Pacienti, kteří byli do programu zařazeni, mohou být léčeni sotorasibem v rámci tohoto SLP až 6 měsíců po EU schválení sotorasibu pro léčbu lokálně pokročilého a neresekovatelného, nebo metastatického NSCLC s mutací KRAS p.G12C.



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

Pokud nově získaná data o bezpečnosti a účinnosti naznačí, že poměr rizika a přínosu sotorasibu již není pro cílovou populaci pacientů přijatelný, budou data ze SLP vyhodnocena. Pokud na základě vyhodnocení bude zjištěno, že pacienti již nemají prospěch z léčby, SLP bude přerušeno nebo případně ukončeno.

7. Předpokládaný počet pacientů zařazených do SLP

Předpokládaný maximální počet pacientů léčených sotorasibem v rámci SLP je 23 v průběhu 1 roku trvání SLP.

8. Předpokládaný počet balení

Předpokládaný počet balení sotorasibu pro pacienty zařazené do SLP je 600.

Jedna lahev obsahuje 120 tablet s obsahem 120 mg sotorasibu a představuje 1 balení.

9. Centra, která se zúčastní SLP

Centra vysoce specializované onkologické péče - Komplexní onkologická centra (KOC):

1. Všeobecná fakultní nemocnice, Onkologická klinika, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
2. Fakultní nemocnice v Plzni, Klinika pneumologie a fteologie, ul. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
3. Fakultní nemocnice na Bulovce, Klinika pneumologie, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8
4. Fakultní nemocnice Olomouc, Onkologická klinika, I.P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
5. Fakultní nemocnice Brno, Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, Jihlavská 20, 625 00 Brno
6. Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
6. Fakultní nemocnice v Motole, Onkologická klinika, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Koordinace průběhu specifického léčebného programu

Jednotlivá participující centra budou zodpovědná za nábor pacientů, kontrolu vstupních a výstupních kritérií, sběr a archivaci dat.

10. Identifikační údaje osoby zajišťující kontrolu průběhu léčebného programu

MUDr. Petr Cyprou
Email: pcypro@amgen.com
Tel: +420 602 345 899
Adresa pracoviště: Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1

Zdroje:

Alimta (pemetrexed) Souhrn údajů o přípravku. Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht The Netherlands. October 2020; Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).

Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, et al. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer*. 2019;133:144–50.

Cyramza (ramucirumab) Souhrn údajů o přípravku. Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. July 2020. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).

El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS-mutant lung adenocarcinomas: the lung Cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol*. 2019;14:876–89 .

Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1464-1472.

Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4273-4281.

Giotrif (afatinib) Sourn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Germany. November 2020. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).

GLOBOCAN 2018 – Lung. Dostupné na <http://gco.iarc.fr/today/home>. Přístup srpen 2019.

David S. Hong, M.D., Marwan G. Fakih, M.D., et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; 383:1207-1217.

Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell*. 2018;172(3):578-589.

Keytruda (pembrolizumab) Souhrn údajů o přípravku. Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands. November 2020. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).

Li BT, Skoulidis F, Falchook G, et al. CodeBreak 100: Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutated Non-small Cell Lung Cancer. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 2020 World Conference on Lung Cancer; January 28-31, 2021; virtual. Abstract PS01.07.

Martorell MP, Huerta M, Compañ Quilis A, et al. Coexistence of EGFR, KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and ALK Rearrangement in a Comprehensive Cohort of 326 Consecutive Spanish Nonsquamous NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer*. 2017;Nov;18(6):e395-e402.

McCormick F. K-Ras protein as a drug target. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(3):253-258.

Opdivo (nivolumab) Souhrn údajů o přípravku. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland. November 2020. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

- Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS; from structural insights to mechanism-based design. *Nature Rev Drug Discov.* 2016;15(11):771-785.
- Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013;503:548.
- Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. *Cancer Discovery.* 2016;6:316-329.
- Planchard S, Popat K, Kerr S, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29 (Supplement 4):iv192–iv237.
- Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018;17(1):33.
- Scheffler M, Ihle MA, Hein R, et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):606-616.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 21 Regs Limited-Field Research Data ☒ Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (2000-2016) ☒ Katrina/Rita Population Adjustment☒ - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. Accessed 10 February 2020.
- Tarceva (erlotinib) Souhrn údajů o přípravku. Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. April 2019. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).
- Taxotere (docetaxel) Souhrn údajů o přípravku. Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France. December 2020. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).
- Tecentriq (atezolizumab) Souhrn údajů o přípravku. Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. October 2019. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017;170:17-33.
- Tisková tpráva Amgen z 28.1.2021, dostupné na <https://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgens-investigational-kras-g12c-inhibitor-sotorasib> (přístup 28. března 2021).
- Tisková zpráva Amgen ze 16. 2. 2021, dostupné na <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-sotorasib-priority-review-designation-for-the-treatment-of-patients-with-kras-g12c-mutated-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-301229256.html> (přístup 28. března 2021).
- Vargatef (nintedanib) Sopuhrn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany November 2020. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_cs.pdf (přístup 8. prosince 2020).



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

World Health Organization. 2018 Statistics. Accessed at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> on 17 July 2019.

PŘÍLOHA B / EXHIBIT B
DODÁVÁNÍ LÉČIVA DO INSTITUTE / PROVISION OF DRUG

Léčivý přípravek bude dodáván do Institute prostřednictvím třetí strany, a to společnosti Clinigen Ireland, na základě objednávky předepisujícího lékaře Institute prostřednictvím webového rozhraní této třetí strany a na základě odsouhlasení Patient Access Form.

PŘÍLOHA C/ EXHIBIT C SAFETY REPORTING REQUIREMENTS

1. DEFINITIONS

1.1 "ADVERSE EVENT" OR "AE"

An adverse event is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a Company medicinal product and which is not necessarily caused by this treatment. An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (e.g., an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to this medicinal product.

The definition of an adverse event includes:

- Worsening of a pre-existing condition or underlying disease
- Events associated with the discontinuation of the use of a medicinal product(s), (e.g., appearance of new symptoms)

1.2 "ADVERSE DEVICE EFFECT" OR "ADE"

Adverse device effect is any adverse event related to the use of a Company combination product or medical device. Adverse device effects include adverse events resulting from insufficient or inadequate instructions for use, adverse events resulting from any malfunction of the device, or adverse events resulting from use error or from intentional misuse of the device.

The detection and documentation procedures for adverse device effects described in this exhibit apply to all Company medical devices

1.3 "CAUSALITY"

Causality refers to the possible relationship of an Adverse Event to a Company product as determined by a healthcare professional ("HCP").

1.4 "DATE OF AWARENESS"

The Date of Awareness is the date that the Physician or their delegate receives notification of information that constitutes a Reportable Event (i.e., the date the fax, mail, or telephone call is received by Physician or their delegate).

This date must be captured by the Physician and clearly communicated or recorded on any safety information transmitted to Company.

1.5 "OTHER SAFETY FINDINGS"

Other safety findings include the following, whether or not such event is associated with an AE:

- Use of a Company product while pregnant and/or breast feeding. This includes pregnancies in women whose sexual partner took, or is taking, a Company product.
- Medication errors
- Overdose
- Underdose
- Misuse
- Abuse
- Addiction
- Transmission of an infectious agent through a contaminated Company product
- Accidental Exposure
- Occupational Exposure
- Lack or loss of therapeutic efficacy

- Missed dose, if not taken prior to the next scheduled dose
- Reports of patient “death” after exposure to Company’s product where no other details are provided (e.g., fatal outcomes)

1.6 "PRODUCT COMPLAINT" OR "PC"

Any written, electronic or oral communication that alleges deficiencies related to the identity, quality, durability, reliability, safety, effectiveness, or performance of a drug, combination product, or device after it is released for distribution to market or clinic by either: (1) Amgen or (2) distributors or partners for whom Amgen manufactures the material. This includes all components distributed with the drug, such as packaging, drug containers, delivery system, labeling, and inserts.

Examples include:

- Device that is damaged or broken
- Bent or blunt needles
- Missing or illegible labeling
- Inability of customer to administer the product
- Product with an unexpected color, appearance, or particles
- User error (i.e, an act or omission of an act that results in a different combination product or medical device response than intended by the manufacturer or expected by the user, where the user attempted to use the combination product or medical device in good faith and experienced difficulty or deficiency administering the product).

Reports of misuse of a combination product or medical device (i.e, the intentional and improper use of a combination product or medical device not in accordance with the authorized product information) are not considered Product Complaints.

1.7 "REPORTABLE EVENT"

A “Reportable Event” is an Adverse Event (AE), Adverse Device Effect (ADE), Other Safety Finding (OSF) or a Product Complaint (PC). All Reportable Events must be submitted to Company regardless of whether or not they are stated to be related to, or caused by, a Company product, combination product or device.

2 REPORTING OBLIGATIONS AND PROCEDURES

2.1 COLLECTION AND REPORTING OF REPORTABLE EVENTS

Each Reportable Event (AE, ADE, Other safety finding and PC) shall be reported to Company by Physician or its delegate within one (1) business day of Date of Awareness.

The Physician or its delegate will report AEs, ADEs and Other safety findings to Amgen Safety by completing a Reporting Form provided by Amgen ("Expanded Access Reporting Form") and transmitting the completed Expanded Access Reporting Form to Company using the contact information (e.g., fax number/email address) provided on the Expanded Access Reporting Form.

The Physician or its delegate will report Product Complaints to Amgen Quality by completing a Product Complaint form provided by Amgen and transmitting the completed Product Complaint Form to Company using the contact information email address provided on the Product Complaint Form.

Reportable Events must be transmitted to Company regardless of the amount of information available. However, for each Reportable Event, Physician will capture as much information as is available (e.g., details regarding the AE, ADE, Other Safety Finding or Product Complaint, Lot number, serial number of Company product)

The information provided should be sufficient to provide a true and comprehensive description and medical confirmation of the AE, ADE, Other Safety Finding, or Product Complaint, as it is understood at the time. If available, information should include a summary of the relevant critical data found in medical records (e.g., applicable discharge summaries, lot numbers, relevant laboratory and scan data, autopsy reports).



Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500
Fax.: +420 221 773 501

Physician shall forward all additional follow-up information to Company within the same timeframes that Physician is required to provide initial reports, i.e., one business day of Day of Awareness.

**PŘÍLOHA D / EXHIBIT D
 PRIVACY FORM**

Notification of Processing of Personal Information The extended version of this statement can be found at: www.amgen.com/hcpprivacy		
<ul style="list-style-type: none"> • AMGEN 		
In what instances does Amgen collect personal information about you?		
<ul style="list-style-type: none"> • When you interact with Amgen staff members or our representatives. • When you participate in, or request to be considered for Expanded Access Program. 		
Why does Amgen process information about you?		
Amgen may process personal information about you based on any one of the following legal grounds: (A) legitimate business interests (Clinical research, Good Clinical Practice), (B) as necessary to comply with Amgen's legal, regulatory obligations (C) as necessary to perform a contract under which you have been engaged.		
Where is personal information about you being processed?		
Recipients of personal information	Safeguards used to transfer personal information to countries not declared adequate by the EU commission	ADDITIONAL INFORMATION
Amgen's group of companies	Amgen's Binding Corporate Rules	For information on Amgen's BCRs or to file a complaint about any processing of your personal information in violation of the BCRs, please visit: http://www.amgen.com/bcr/
Vendors processing personal information under Amgen's instructions. (i.e Contract research organizations)	Model Contracts (Standard Contractual Clauses) in a form approved by the EU Commission	For information on Model Contracts, including the content of Model Contracts, please visit: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/international-transfers/transfer/index_en.htm . For more information about Amgen's use of Model Contracts, contact Amgen's Privacy Office at privacyoffice@amgen.com .
Your rights:	For requests to access, correct and delete your personal information or to request portability of your data, please contact an Amgen Data Protection Officer at privacyoffice@amgen.com . In addition, you may contact the Amgen Privacy Office if you don't want to be considered for future studies.	
Additional information	Consult the extended version of this statement in the following link: www.amgen.com/hcpprivacy	

Physician warrants and represents that it will comply with all applicable data privacy laws in performing its obligations hereunder.