

INVESTIGATOR INITIATED RESEARCH AGREEMENT

This Investigator Initiated Research Agreement ("**Agreement**") is made and entered into by and among Amgen s.r.o., Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika ("**Company**"); Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika; VAT number 00023736, tax-exempt number CZ00023736, represented by prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA, director ("**Sponsor**"); and XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, working place: Ústav hematologie a krevní transfuze, U nemocnice 1, 12820, Praha 2, Česká republika; home address: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX; Date of Birth: XXXXXXXXXXXX ("**Principal Investigator**").

Company is registered under VAT number 27117804, tax-exempt number CZ27117804 in the Commercial Register of the Municipal Court in Prague, Section C, Insert No. 97583; represented by MUDr. Silvia Přitasilová, Mgr. Martina Hauserová, Mgr. David Vala, and MUDr. Petr Cypro, duly empowered for the purposes hereof.

WHEREAS, Company is engaged in the business of the research, development and commercialization of human therapeutics;

WHEREAS, Sponsor and Principal Investigator has developed, designed, and desires to conduct an investigator-initiated clinical study and requests Company's support as described herein for Sponsor and Principal Investigator's proposal;

WHEREAS, Given Company's involvement in the field of the Sponsor and Principal Investigator's study, Company is willing to provide contribution, subject to Sponsor and Principal Investigator agreeing to terms of this Agreement. Company is interested in supporting independent research studies of the highest quality that are conducted in full accordance with relevant ethical, legal and regulatory requirements. Company has no desire to and does not assume any role whatsoever in relation to the Study, however, Company will make a limited contribution on the clear understanding that it will generally be kept informed by the

SMLOUVA O VÝZKUMU INICIOVANÉM INVESTIGÁTOREM

Tato smlouva o výzkumu iniciovaném Investigátorem (dále jen "**Smlouva**") se uzavírá mezi společností Amgen s.r.o., Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika (dále jen "**Společnost**"); Ústavem hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika, IČ: 00023736, DIČ: CZ00023736, zastoupená prof. MUDr. Petrem Cetkovským, Ph.D., MBA, ředitelem nemocnice (dále jen "**Zadavatel**"); a XXXXXXXXXXXX XXXXXXXX, pracoviště: Ústav hematologie a krevní tranfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2, Česká republika, bydliště: XXXXXXXXXXXX, datum narození: XXXXXXXXXXXX ("**Hlavní zkoušející**").

Společnost je registrována pod IČ: 27117804, DIČ: CZ27117804, zapsána v obchodním rejstříku u Městského soudu v Praze, oddíl C, vložka č. 97583 a je zastoupena MUDr. Silvií Přitasilovou, Mgr. Martinou Hauserovou, Mgr. Davidem Valou a MUDr. Petrem Cyprem, prokuristy Společnosti.

JELIKOŽ se Společnost zabývá výzkumem, vývojem a prodejem humánních léčiv;

JELIKOŽ Zadavatel a Hlavní zkoušející vyvinuli, navrhli a přejí si provést klinickou studii iniciovanou investigátorem a žádá podporu Společnosti, jak je zde popsáno;

JELIKOŽ s přihlédnutím k zapojení Společnosti v oblasti studie navržené Zadavatelem a Hlavním zkoušejícím je Společnost ochotna poskytnout podporu, pokud Zadavatel a Hlavní zkoušející souhlasí s podmínkami Smlouvy. Společnost má zájem o podporu nezávislých výzkumných studií nejvyšší kvality, které jsou prováděny v plném souladu s příslušnými etickými, právními a regulačními požadavky. Společnost si nepřeje mít a nemá žádnou roli ve vztahu ke studii, nicméně bude omezeně přispívat s tím, že je jasné, že bude průběžně Zadavatelem a Hlavním zkoušejícím informována o průběhu studie;

Sponsor and Principal Investigator of the Study's progress;

WHEREAS, the study will be conducted by XXXXXXXXXX., Principal Investigator, at Ústav hematologie a krevní tranfuze ("Institution"); and

WHEREAS, the Sponsor and Principal Investigator's study is of mutual scientific interest, and Company agrees to provide support as described herein.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the mutual covenants, conditions and agreements contained herein, the parties agree as follows:

1. SCOPE OF SERVICES

1.1 Investigator-Initiated Study. The parties hereby agree that the study to be conducted hereunder shall be an investigator initiated study, sponsored by the Sponsor according to the Protocol referenced herein ("**Study**"). Sponsor shall be the sponsor of the Study for all legal and regulatory purposes.

1.2 General Responsibilities. Sponsor and Principal Investigator shall be fully responsible for the design and amendment of the Protocol (defined herein) and Study documentation, for arranging, initiating, conducting, and managing the Study, including obtaining regulatory and institutional review board or independent ethics committee ("**IRB/IEC**") approval. The Sponsor and Principal Investigator shall carry out the Study in a professional, competent manner in accordance with the Protocol, the terms of this Agreement and any applicable Sponsor policies. The Sponsor shall use its best efforts to ensure that its employees, contractors, agents, representatives, and sub-investigators ("**Sponsor Representatives**") shall carry out the Study in accordance with the Protocol and the terms of this Agreement.

1.3 Effective Date. For purposes of this Agreement, "**Effective Date**" shall mean the date of the Agreement publication in the Public Contract Registry. This Agreement shall remain in full force and effect until the completion of the Study or earlier termination pursuant hereto.

JELIKOŽ bude studie vedena XXXXXXXXXX., Hlavním zkoušejícím, v Ústavu hematologie a krevní tranfuze ("**Zdravotnické zařízení**"); a

JELIKOŽ studie Zadavatele a Hlavního zkoušejícího je ve společném vědeckém zájmu a Společnost souhlasí s poskytnutím podpory tak, jak je zde uvedeno;

NYNÍ PROTO, s přihlédnutím k předpokladům a vzájemným ujednáním, podmínkám a dohodám zde obsaženým, se strany dohodly následovně:

1. ROZSAH SLUŽEB

1.1 Studie iniciovaná investigátorem. Smluvní strany tímto potvrzují, že studie vedená dle zde uvedeného je Hlavním zkoušejícím iniciovaná a sponzorovaná Zadavatelem v souladu s Protokolem, který je přiložen ke Smlouvě ("**Studie**"). Zadavatel bude sponzorem studie pro všechny právní a regulační účely.

1.2 Obecné povinnosti. Zadavatel a Hlavní zkoušející jsou plně odpovědní za návrh a změny Protokolu (definován v tomto dokumentu) a studijní dokumentace, dále za zajištění, zahájení, vedení a řízení Studie, včetně získání souhlasného vyjádření regulační autority a nezávislé etické komise ("**IRB/IEC**"). Zadavatel a Hlavní zkoušející provede Studii odborně a kompetentně v souladu s Protokolem, podmínkami této Smlouvy a všemi příslušnými zásadami Zadavatele. Zadavatel se zavazuje zajistit, aby jeho zaměstnanci, smluvní partneři, osoby jednající jeho jménem, zástupci, a spoluzkoušející (společně dále jen "**Zástupci Zadavatele**"), plnili Studii v souladu s Protokolem a podmínkami této Smlouvy.

1.3 Datum účinnosti. Pro účely této Smlouvy znamená "**Datum účinnosti**" datum uveřejnění Smlouvy v registru smluv. Tato Smlouva zůstane v plné platnosti a účinnosti až do dokončení Studie, nebo do dřívějšího ukončení, jak je zde dále uvedeno.

2. STUDY CONDUCT

2.1 Protocol. The protocol for the Study is identified as EudraCT number 2017-004577-14, and entitled, "XXXXX XXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXXX XXXXXX," as amended ("**Protocol**"). The Protocol will guide the performance of the Study. The Study involves the enrollment of evaluable subjects who meet all of the Protocol eligibility requirements ("**Subjects**").

2.2 Protocol Deviations. If generally accepted standards of ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice ("**ICH GCP**") relating to the safety of Subjects require a deviation from the Protocol, these standards shall be followed. If Sponsor and/or Principal Investigator becomes aware of the need for a deviation from the Protocol, it shall inform Company of the facts causing the deviation. In addition, the principal investigator shall inform the Sponsor's IRB/IEC of the deviation.

Sponsor and Principal Investigator may also make changes to the Protocol. Any such changes may not be implemented before approval by the applicable IRB/IEC and before approval by Company. Company may terminate this Agreement if the Study is no longer of sufficient scientific interest to the Company as a result of such a change.

3. FUNDING

3.1 Funding. Funding and payment terms shall be as set forth in the Schedule A attached hereto and incorporated herein by reference.

Sponsor represents and warrants that the funding provided under the terms of this Agreement as may be amended, represents fair market value and complies with Applicable Laws (as defined herein) and is consistent with fees charged for similar activities in Sponsor's geographical area, has been negotiated at arms-length, and is unrelated to any procurement decision or promotion of Company's (or its affiliates') products, the volume or value of any referrals or other business otherwise generated between Company and Sponsor.

3.2 Payments. Payments from Company to Sponsor due hereunder shall be made payable and sent to the following:

2. VEDENÍ STUDIE

2.1 Protokol. Protokol Studie je identifikován číslem EudraCT 2017-004577-14 a je nazvaný: "XXXXX XXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXXX", včetně jeho případných dodatků ("**Protokol**"). Protokol bude řídit provádění Studie. Studie zahrnuje zařazování vhodných pacientů, kteří splňují všechna kritéria stanovená Protokolem ("**Subjekty**").

2.2 Odchylky od Protokolu. Jestliže principy uvedené v harmonizovaných směrnicih ICH pro správnou klinickou praxi (dále jen "**ICH GCP**") a týkající se bezpečnosti Subjektů vyžadují odchylku od Protokolu, bude postupováno podle těchto směrnic. Pokud se Zadavatel a/nebo Hlavní zkoušející dozví o potřebě odchylky od Protokolu, vyrozumí o faktech, jež k odchylce od Protokolu vedly, Společnost. Navíc Hlavní zkoušející odchylku od Protokolu oznámí IRB/IEC.

Zadavatel a Hlavní zkoušející může provádět změny Protokolu. Jakékoliv takové změny nesmí být zavedeny před souhlasným stanoviskem odpovídající IRB/IEC a souhlasným stanoviskem Společnosti. Společnost může tuto Smlouvu v důsledku takové změny vypovědět, jestliže se takovou změnou stane Studie pro Společnost méně vědecky zajímavou.

3. ÚHRADA

3.1 Úhrada. Úhrada a platební podmínky jsou stanoveny v Příloze A, která je připojena k této Smlouvě a je její součástí.

Zadavatel prohlašuje a zaručuje, že úhrada poskytovaná podle ustanovení Smlouvy, doplněná případně následnými dodatky, představuje skutečnou tržní hodnotu, je v souladu s Příslušnými předpisy (jak jsou zde definovány) a s odměnami účtovanými za obdobné aktivity v zeměpisné oblasti Zadavatele, byla sjednána mezi na sobě nezávislými subjekty a nemá spojitost s žádným rozhodnutím o pořízení či propagaci výrobků Společnosti (nebo společností s ní spojených), objemem či hodnotou zprostředkovaných obchodů nebo s jinými obchody probíhajícími mezi Společností a Zadavatelem.

3.2 Platby. Platby Společnosti Zadavateli dle této Smlouvy budou poskytnuty a poukázány následujícím způsobem:

Payment payable to:/	Ústav hematologie a krevní transfuze
Platby splatné ve prospěch:	(dále jen " Payee/Příjemce ")
VAT/IČ:	00023736
Tax-exempt number/DIČ:	CZ00023736
Bank Name/Název banky:	XXXXXXXXXX
Bank Address/Adresa banky:	XXXXXXXXXX
Account Number/Číslo účtu:	XXXXXXXXXX
IBAN:	XXXXXXXXXX
SWIFT:	XXXXXXXXXX

From time to time, the Sponsor may request in writing a change in Payee information. Such changes need to be sent in writing to Company. If Company agrees to the requested change, no additional amendment will be necessary.

3.3 Payment Reconciliation. If, at the completion or termination of a Study, Company has paid sums under the terms of this Agreement that exceed the total amount as provided in the Schedule A, Sponsor shall, within thirty (30) calendar days reimburse to Company any amount paid by Company that exceeds the adjusted amount. Sponsor agrees to provide Company or its representative with all requests for payment under the terms set forth in the Schedule A within thirty (30) calendar days after receipt of the adjusted final payment.

3.4 Taxes, Customs, Fees, and Import/Export Duties. The amount stated herein is inclusive of all applicable employment-related, consumer, use and other similar taxes (except Value Added Tax ("**VAT**")/sales tax), levies, duties, fees, and assessments, which are legally enacted on or before the Effective Date, whether or not then in effect. VAT/sales tax, if applicable, will be paid by Company at the applicable rate within thirty (30) calendar days following receipt of a valid VAT/sales tax invoice. Sponsor, not Company, shall be responsible for any and all taxes on any and all income Sponsor receives from Company under this Agreement.

Zadavatel může v průběhu trvání Smlouvy požádat o změnu informací Příjemce. Taková žádost musí být zaslána písemně Společnosti. V případě souhlasu Společnosti s požadovanou změnou nejsou žádné další dodatky k této Smlouvě zapotřebí.

3.3 Vyrovnaní plateb. Pokud k datu ukončení Studie Společnost uhradila podle ustanovení této Smlouvy více, než činí celkové náklady uvedené v Příloze A Smlouvy, Zadavatel vrátí Společnosti takovou částku přesahující dohodnuté náklady, a to ve lhůtě třiceti (30) kalendářních dnů. Zadavatel se zavazuje předat Společnosti či jejímu zástupci všechny požadavky k platbám dle ustanovení Přílohy A do třiceti (30) kalendářních dnů po přijetí dohodnuté konečné platby.

3.4 Daně, cla, poplatky a dovozní/vývozní dávky. Ceny, platby a úhrady zde uvedené již zahrnují veškeré příslušné daně ze závislé činnosti, spotřeby, užití a jiné podobné daně (s výjimkou daně z přidané hodnoty, dále jen "**DPH**"), odvody, cla, poplatky a dávky, jež jsou stanoveny právními předpisy před či k datu účinnosti Smlouvy, a to až již tyto předpisy k danému datu nabyly účinnosti, či zatím nikoliv. DPH, pokud se uplatňuje, bude placena Společností v účinné sazbě do třiceti (30) kalendářních dnů po obdržení řádné faktury uvádějící DPH. Za veškeré daně ze všech příjmů, které Zadavatel od Společnosti podle této Smlouvy

4. MONITORING THE STUDY AND STUDY REPORTS

4.1 Monitoring. Sponsor will direct and monitor the Study in accordance with the terms herein. Company or its representatives may upon reasonable advance notice and with reasonable frequency, during normal business hours visit the facilities at which the Study is being conducted in order to observe the progress of the Study. In case of breach or suspected breach of this Agreement, Company shall also have the right to audit the activities of the Sponsor and Principal Investigator in order to determine if it wants to continue supporting the Study. Sponsor and Principal Investigator will assist Company in scheduling such visits and will ensure any relevant personnel is available to meet Company and/or its representatives.

4.2 Study Reports. In addition to any reports required in the sections on Safety, the Sponsor and Principal Investigator shall provide Company with an interim investigator report every six (6) months, including a summary of Subject accrual to date of reporting. A final draft of the manuscript resulting from the Study will serve as a final report; however, in the event a manuscript is not forthcoming, a final study report will be submitted, including a summary of Subject accrual, results of all data analyses, and final conclusions. All reports shall be provided in English language.

5. CONFIDENTIAL INFORMATION

5.1 Confidential Information. In view of Company's proprietary rights and interests, Sponsor and Principal Investigator agree to maintain as confidential all information received from or on behalf of Company ("**Confidential Information**"), and further agrees to limit access to any Confidential Information to only those persons who, under Sponsor and Principal Investigator'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.

obdrží, nese odpovědnost Zadavatel, nikoliv Společnost.

4. MONITOROVÁNÍ STUDIE A STUDIJNÍ REPORTY

4.1 Monitoring. Zadavatel bude vést Studii a sledovat její průběh v souladu s podmínkami uvedenými v této Smlouvě. Společnost a její zástupci jsou oprávněni v rozumné pracovní době a po předchozím ohlášení navštívit zařízení, kde Studie probíhá s cílem ověřit, jak Studie probíhá. V případě porušení nebo podezření z porušení této Smlouvy má Společnost rovněž právo kontrolovat činnost Zadavatele a Hlavního zkoušejícího, aby zjistila, zda chce nadále Studii podporovat. Zadavatel a Hlavní zkoušející Společnosti při plánování takových návštěv pomůže a zajistí, aby byl při takové návštěvě k dispozici Společnosti nebo jejímu zástupci odpovídající personál.

4.2 Studijní zprávy. Nad rámec zpráv, které jsou uvedené v částech týkajících se Bezpečnosti, bude Zadavatel a Hlavní zkoušející Společnosti poskytovat každých šest (6) měsíců zprávu o počtu Subjektů ke dni zprávy. Závěrečnou zprávou bude konečný návrh rukopisu publikace. V případě, že nebude rukopis vytvořen, bude předložena závěrečná zpráva o Studii, jež bude obsahovat přehled počtu Subjektů, výsledky všech vyhodnocení údajů a konečné závěry. Všechny zprávy budou poskytovány v anglickém jazyce.

5. DŮVĚRNÉ INFORMACE

5.1 Důvěrné informace. Zadavatel a Hlavní zkoušející se s ohledem na vlastnická práva a zájmy Společnosti zavazuje uchovávat jako důvěrné veškeré informace získané od Společnosti či jménem Společnosti (dále jen "**Důvěrné informace**"), a dále se zavazuje omezit přístup k jakýmkoli Důvěrným informacím pouze na ty osoby, které budou pod přímou kontrolou Zadavatele a Hlavního zkoušejícího zapojeny do využívání takových informací pro účely plnění závazků podle této Smlouvy. Takové informace nesmí být nikdy využity pro žádný jiný než zde uvedený účel, či zpřístupněny jakékoliv třetí straně bez předchozího písemného souhlasu Společnosti.

5.2 Exclusions. The obligations set forth in this Article shall not apply to any portion of Confidential Information which (i) is or later becomes generally available to the public by use, publication or the like, through no act or omission of Sponsor and/or Principal Investigator; (ii) Sponsor and/or Principal Investigator possessed prior to the latest execution date of this Agreement without being subject to an obligation to keep such Confidential Information confidential; (iii) is lawfully obtained without restriction from a third party who had the legal right to disclose the same to Sponsor and/or Principal Investigator; or (iv) is independently developed by the Sponsor and/or Principal Investigator without the use or benefit of Confidential Information as evidenced by the Sponsor and/or Principal Investigator's written records. In the event Sponsor and/or Principal Investigator becomes legally compelled to disclose any Confidential Information, it shall immediately provide Company with notice thereof prior to any disclosure, shall use its best efforts to minimize the disclosure of any Confidential Information, and shall cooperate with Company should Company seek to obtain a protective order or other appropriate remedy.

5.3 Return of Company's Confidential Information. Sponsor and Principal Investigator must return to Company all of Company's Confidential Information in tangible form, including without limitation all copies, translations, interpretations, derivative works and adaptations thereof, immediately upon request by Company. Notwithstanding the foregoing, if and to the extent required by Applicable Law (as defined herein), Sponsor may retain one (1) copy of applicable Confidential Information for record keeping purposes only.

6. COMPLIANCE WITH APPLICABLE LAWS AND ACCEPTED PRACTICE

6.1 Conformance with Law and Accepted Practices. The Sponsor and Principal Investigator agrees and confirms that, in all aspects of initiating, conducting and managing the Study in the Institution Sponsor and Principal Investigator will comply with Ethical Principles governing the conduct of clinical trials and in particular Good Clinical Practice standards, the ICH Tripartite guidelines, local laws implementing the European Directive on Good Clinical Practice in the conduct

5.2 Výjimky. Závazky vymezené v tomto článku se nevztahují na žádné Důvěrné informace nebo jejich část, jež (i) jsou nebo se později stanou obecně dostupnými pro veřejnost v důsledku použití, zveřejnění či podobně, aniž by k tomu došlo jednáním nebo opomenutím Zadavatele a/nebo Hlavního zkoušejícího, (ii) Zadavatel a/nebo Hlavní zkoušející měl již před uzavřením této Smlouvy a u nichž nebyl vázán povinností zachovávat jejich důvěrnost, (iii) byly získány legálně s možností volného nakládání od třetí strany, která byla oprávněna je Zadavateli a/nebo Hlavnímu zkoušejícímu poskytnout nebo (iv) byly nezávisle vytvořeny Zadavatelem a/nebo Hlavním zkoušejícím bez použití nebo přínosu Důvěrných informací, jak dokládají písemné záznamy Zadavatele a/nebo Hlavního zkoušejícího. V případě, že Zadavatel a/nebo Hlavní zkoušející bude právně nucen zpřístupnit jakékoliv Důvěrné informace, bezodkladně o tom písemně vyrozumí Společnost. Ještě než tak učiní, vyvine veškeré úsilí k tomu, aby jejich zpřístupnění minimalizoval, a bude spolupracovat se Společností, jestliže Společnost bude usilovat o vydání předběžného opatření nebo o jiný prostředek právní ochrany.

5.3 Vrácení Důvěrných informací Společnosti. Zadavatel a Hlavní zkoušející jsou povinni Společnosti vrátit veškeré Důvěrné informace v hmotné podobě, bez omezení a včetně veškerých kopií, překladů, výkladů, odvozených prací a jejich úprav, a to bezodkladně na žádost Společnosti. Bez ohledu na výše uvedené si Zadavatel může, tak jak je vyžadováno Příslušnými předpisy (definovanými touto Smlouvou), ponechat jednu (1) kopii příslušných Důvěrných informací, a to pouze pro archivační účely.

6. SOULAD S PRÁVNÍMI PŘEDPISY A UZNÁVANOU PRAXÍ

6.1 Soulad s Příslušnými předpisy. Zadavatel a Hlavní zkoušející se zavazují zajistit, aby všechny aspekty zahájení, vedení a řízení Studie byly ve Zdravotnickém zařízení prováděny v souladu s obecně akceptovanými zásadami správné klinické praxe, včetně ICH GCP, vnitrostátních právních předpisů implementujících Evropskou směrnici o správné klinické praxi při provádění klinických hodnocení léčiv pro humánní použití (2001),

of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use (2001) as may be amended, the Helsinki Declaration on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1996 version), data privacy laws, 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 and any other relevant law or regulation ("**Applicable Laws**") and that all reasonable steps will be taken to ensure that the members of the Study team are made aware of and comply with, those ethical standards.

The Sponsor will notify Company immediately in the event of any relevant competent authority finding that the Study has been/is being conducted in breach of any of the requirements mentioned above, and/or of the withdrawal or amendment of ethics committee approval/clearance relating to the Study.

6.2 Data Protection. The Sponsor and Principal Investigator shall ensure that any transmission of information and data to Company is effected in compliance with applicable data protection laws and regulations. The Sponsor and Principal Investigator shall in particular make sure that Study Subjects agree to the transfer of their personal data (in an encoded format) and that all applicable formalities are duly performed. The Sponsor and Principal Investigator will, subject to compliance with personal data privacy laws, specific healthcare services laws and upon Company's reasonable request, supply or grant access to documentation and results generated by the conduct of the Study.

6.3 Company may require that Sponsor 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 their respective obligations imposed by law, guidance or regulatory authorities, which may include without limitation processing such personal information for purposes of product safety reporting and distribution of Study Drug. Such personal information may, if necessary, be made available

Helsinské deklarace etických principů medicínského výzkumu na lidských bytostech (verze 1996), právních předpisů o ochraně osobních údajů, a příslušných předpisů o kontrole exportu a ekonomických sankcích, zakazujících dodávky některých výrobků a technologií některým vyhrazeným zemím, organizacím a jednotlivcům, stejně jako příslušných předpisů proti uplácení ve vztazích s vládními činiteli, úředními osobami a zástupci, a veškerými zákony, předpisy a směrnici vztahujícími se na plnění podle této Smlouvy (dále jen "**Příslušný předpis/Příslušné předpisy**").

Zadavatel se dále zavazuje zajistit, že budou podniknuty všechny přiměřené kroky, aby byli členové studijního týmu o těchto etických normách informováni a dodržovali je. V případě, že jakákoliv odpovídající autorita shledá, že Studie byla nebo je prováděna v rozporu s výše uvedenými požadavky, a/nebo že došlo k odnětí či změně schválení Studie etickou komisí, Zadavatel okamžitě uvědomí Společnost.

6.2 Ochrana údajů. Zadavatel a Hlavní zkoušející zajistí, že jakékoliv informace a údaje předávané Společnosti, budou sdíleny v souladu s platnými právními předpisy o ochraně údajů. Zadavatel a Hlavní zkoušející zejména zajistí souhlas Subjektů s přenosem svých osobních údajů (v kódovaném formátu) a zajistí řádné provedení všech vyžadovaných formalit. V souladu s právními předpisy, zejména zákonem o ochraně osobních údajů a zákonem o zdravotních službách, a na základě odpovídající žádosti Společnosti Zadavatel a Hlavní zkoušející poskytne přístup k dokumentaci a výsledkům získaným při provádění Studie.

6.3 Společnost může po Zadavateli požadovat sdílení určitých osobních údajů svých zaměstnanců (např. jméno, pracovní kontaktní údaje) se Společností, jejími pobočkami a smluvními partnery (společně "**Zástupci Společnosti**") v takovém rozsahu, který je nezbytný pro Společnost a Zástupce Společnosti k naplnění příslušné povinnosti stanovené právním předpisem, pokyny nebo regulačními autoritami, což může zahrnovat zpracování osobních údajů bez omezení pro účely bezpečnostního hlášení a distribuce Hodnoceného přípravku. Takové osobní údaje mohou být v

to regulatory authorities and ethics committees. Sponsor and Principal Investigator acknowledges that Company is a multi-national company which maintains datacenters around the world, including the Netherlands and the United States. Company and its affiliates may process this personal information in global databases that can be accessed by Company's and Company Representatives' authorized personnel worldwide. Regardless of where the personal information is collected or processed, Company and Company Representatives maintain appropriate administrative, technical and physical safeguards to protect such information. Sponsor staff can contact Company's Global Privacy Office at privacyoffice@amgen.com in order to access his/her personal information held by Company or Company Representatives and/or to correct his/her personal information if necessary and to delete such information when legally permissible. To help ensure the privacy and integrity of the personal information provided to Company, Company may use encryption practices for which Company may require the Sponsor to cooperate and collaborate with Company to ensure such encryption. Sponsor represents and warrants that it shall ensure that Sponsor staff whose personal information may be disclosed hereunder receives appropriate notice to allow for the processing of their personal information by Company and Company Representatives as described in this Section. If requested by Company, Sponsor shall provide evidence thereof.

6.4 Trial Registration. The Sponsor shall register the Study on publicly accessible clinical trial databank(s) in accordance with requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for publication of Study results and applicable regulations and guidelines.

6.5 Debarment. Sponsor represents and warrants that neither Sponsor nor Sponsor 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.). Sponsor shall notify Company immediately upon any inquiry concerning debarment, disqualification, or exclusion of

případě potřeby zpřístupněny regulačním autoritám a etickým komisím. Zadavatel a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že Společnost je nadnárodní společnost, která udržuje datová centra po celém světě, včetně Nizozemska a Spojených států. Společnost a její přidružené subjekty mohou osobní údaje zpracovávat v globálních databázích, které jsou přístupné autorizovanému personálu Společnosti a Zástupců Společnosti po celém světě. Bez ohledu na to, kde jsou osobní údaje shromažďovány nebo zpracovávány, Společnost a Zástupci Společnosti zachovávají příslušné administrativní, technické a fyzické záruky na ochranu těchto informací. Zaměstnanci Zadavatele mohou kontaktovat „Global Privacy Office“ Společnosti na e-mailové adrese: privacyoffice@amgen.com, aby získali přístup ke svým osobním údajům, jež Společnost a Zástupci Společnosti uchovávají, a případně opravili své osobní údaje, nebo aby tyto údaje smazali, pokud je to v souladu s právními předpisy. Společnost může za účelem zajištění ochrany soukromí a integrity osobních údajů používat šifrovací postupy a Společnost může za tímto účelem požadovat po Zadavateli spolupráci. Zadavatel prohlašuje a zaručuje, že bude své zaměstnance, jejichž osobní údaje mohou být dle zde uvedeného zpřístupněny, o této skutečnosti informovat tak, aby dotčení zaměstnanci zpracování jejich osobních údajů Společnosti a Zástupcům Společnosti umožnili v souladu se zde uvedeným. Pokud o to Společnost požádá, Zadavatel poskytne ke zde uvedenému doklad.

6.4 Registrace Studie. Zadavatel zaregistruje Studii ve veřejně přístupné databázi/přístupných databázích klinických studií v souladu s požadavky „*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*“ za účelem zveřejnění výsledků Studie a v souladu s platným nařízením a pokyny.

6.5 Vyloučení. Zadavatel prohlašuje a zaručuje, že ani Zadavatel ani Zástupci Zadavatele nebyli předmětem vyloučení z lékařské komory, odnětí způsobilosti k poskytování služeb či zákazu činnosti podle jakýchkoliv pravidel a v jakékoliv jurisdikci, v níž působili, zejména pak v Evropě nebo ve Spojených státech amerických (kde základním právním předpisem upravujícím tuto oblast je Zákon o podpoře generických léčiv [Generic Drug Enforcement Act] z roku 1992, hlava 21 Sbírkou federálních předpisů ("C.F.R."), paragraf

Sponsor or Sponsor 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 Sponsor and Principal Investigator to cure.

6.6 Governmental Inspection. If any governmental or regulatory authority conducts or gives notice to Sponsor and/or Principal Investigator of its intent to conduct an inspection at Sponsor's facilities or take any other regulatory action with respect to the Study including without limitation meetings with, or notifications by governmental authorities regarding the Sponsor and Principal Investigator's obligations hereunder, Sponsor and/or Principal Investigator will promptly give Company notice thereof, including all information pertinent thereto. Company acknowledges that Company may not direct the manner in which Sponsor and Principal Investigator fulfills its obligations to permit inspection by governmental entities. It shall not be a breach of this Agreement for Sponsor and Principal Investigator to comply with the demands and requests of any governmental entity in accordance with Sponsor and Principal Investigator's judgment or to fail to inform and consult with Company before complying with any such demand or request.

7. ANTI-CORRUPTION REPRESENTATION AND WARRANTY

7.1 Anti-Corruption. Sponsor represents, warrants and covenants, as of the Effective Date to and through the expiration or termination of this Agreement, (i) that Sponsor, and, to the best of its knowledge, Sponsor Representatives, shall not, directly or indirectly, offer, pay, promise to pay, or authorize such offer, promise or payment, of anything of value, to any individual or entity for the purposes of obtaining or retaining business or any improper advantage in connection with this Agreement, or that would otherwise violate any Applicable Laws, rules and regulations concerning or relating to public or commercial bribery or

312.70 a 42 C.F.R., část 1001 a násl.). Zadavatel bude Společnost bezodkladně informovat o jakémkoliv šetření týkajícím se vyloučení z lékařské komory, odnětí způsobilosti k poskytování služeb či zákazu činnosti Zadavatele nebo Zástupců Zadavatele, nebo o zahájení jakéhokoliv řízení týkajícího se téhož. Poskytnutí či neposkytnutí vyznění o okolnostech podle tohoto článku představuje porušení této Smlouvy, na základě kterého je Společnost oprávněna od této Smlouvy okamžitě odstoupit z důvodu porušení smluvního závazku, a to bez ohledu na jakékoliv právo Zadavatele zajistit nápravu tohoto porušení.

6.6 Inspekce orgánů státní správy. Pokud kterýkoliv státní či jiný orgán veřejné správy zahájí komunikaci či vyrozumí Zadavatele a/nebo Hlavního zkoušejícího o svém záměru uskutečnit schůzku, provést inspekci či zahájit právní řízení týkající se jakékoliv záležitosti spojené se Studií nebo se závazky Zadavatele a Hlavního zkoušejícího podle této Smlouvy, Zadavatel a/nebo Hlavní zkoušející o této skutečnosti obratem vyrozumí Společnost a předá jí všechny relevantní informace. Společnost bere na vědomí, že nemůže určovat způsob, jakým Zadavatel a Hlavní zkoušející splní své povinnosti umožnit inspekci orgánů veřejné správy. O porušení této Smlouvy se nebude jednat v případě, kdy bude Zadavatel a Hlavní zkoušející s nejlepším vědomím jednat v souladu s požadavky či žádostmi kteréhokoliv státního orgánu, anebo před naplněním takových žádostí či požadavků nebude informovat Společnost, nebo se Společností věc konzultovat.

7. PROTİKORUPČNÍ ČLÁNEK

7.1 Protikorupční článek. Zadavatel prohlašuje, zaručuje a zavazuje se, že k datu účinnosti této Smlouvy a až do uplynutí doby platnosti nebo ukončení této Smlouvy (i) Zadavatel a, podle jeho nejlepšího vědomí, Zástupci Zadavatele nebudou přímo ani nepřímo nabízet, platit, slibovat platbu nebo nedovolí takovou nabídku, příslib či platbu čehokoli hodnotného jakékoli osobě nebo organizaci za účelem získat nebo neztratit obchod ani jakoukoli jinou nepatřičnou výhodu v souvislosti s touto Smlouvou, nebo nebudou jiným způsobem porušovat jakékoli Příslušné předpisy, pravidla a nařízení týkající se nebo související s veřejným nebo obchodním úplatkářstvím či korupcí (dále jen

corruption ("**Anti-Corruption Laws**"); (ii) that the books, accounts, records and invoices of Sponsor related to this Agreement or related to any work conducted for or on behalf of Company are and will be complete and accurate; and (iii) that Company may terminate this Agreement (a) if Sponsor or Sponsor Representatives fails to comply with the Anti-Corruption Laws or with this provision, or (b) if Company has a good faith belief that Sponsor or Sponsor Representatives has violated, intends to violate, or has caused a violation of the Anti-Corruption Laws. If Company requires that Sponsor complete a compliance certification, Company may also terminate this Agreement if Sponsor (1) fails to complete a compliance certification, (2) fails to complete it truthfully and accurately, or (3) fails to comply with the terms of that certification. For the purposes of this Section, Sponsor Representatives shall be deemed to further include owners, directors, officers, or other third party acting for or on behalf of Sponsor.

8. PROPRIETARY RIGHTS

8.1 Proprietary Rights in General. Neither Company, nor Sponsor, nor Principal Investigator 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.

8.2 Ownership of Data. Sponsor and Principal Investigator agrees that all data (including Subject-level data), results and conclusions resulting from a Study conducted under this Agreement ("**Data**") shall promptly be made known to Company and shall be the sole property of Sponsor. Sponsor and Principal Investigator will use reasonable efforts to keep Data confidential until published in accordance with the Publication section herein.

8.3 Use and License of Data. Company, its licensees, licensors and authorized representatives, shall have the unrestricted right to freely utilize all Data in whatever manner it or they desire. Sponsor hereby grants Company a non-exclusive, irrevocable, fully paid-up, royalty free, worldwide license, with the right to use and sublicense the right to use all such Data.

"**Protikorupční zákony**"), (ii) že spisy, účty, záznamy a faktury Zadavatele související s touto Smlouvou nebo jakoukoli prací vykonávanou pro nebo jménem Společnosti jsou a budou úplné a přesné a (iii) že Společnost může tuto Smlouvu ukončit v případě, že (a) Zadavatel nebo Zástupci Zadavatele nebudou dodržovat Protikorupční zákony nebo ustanovení tohoto článku nebo (b) pokud se Společnost v dobré víře domnívá, že Zadavatel nebo Zástupci Zadavatele porušili, mají v úmyslu porušit nebo způsobili porušení Protikorupčních zákonů. Pokud Společnost požaduje, aby Zadavatel vyplnil potvrzení o dodržování Protikorupčních zákonů, může tuto Smlouvu ukončit také v případě, že Zadavatel (1) nevyplní potvrzení o dodržování Protikorupčních zákonů, (2) nevyplní je pravdivě a přesně nebo (3) nedodrží podmínky tohoto prohlášení. Pro účely této části se za Zástupce Zadavatele považují navíc majitelé, ředitelé, úředníci nebo jiné třetí strany jednajících pro nebo jménem Zadavatele.

8. VLASTNICKÁ PRÁVA

8.1 Vlastnická práva obecně. Společnost, Zadavatel ani Hlavní zkoušející na základě této Smlouvy nepřevádějí jiná patentová práva, autorská práva nebo jiná vlastnická práva žádné straně, s výjimkou této Smlouvy.

8.2 Vlastnictví údajů. Zadavatel a Hlavní zkoušející souhlasí, že všechny údaje (včetně údajů na úrovni Subjektů), výsledky a závěry mající původ ve Studii prováděné na základě této Smlouvy ("**Údaje**") budou bezodkladně dány Společnosti na vědomí a budou výhradním vlastnictvím Zadavatele. Zadavatel a Hlavní zkoušející vynaloží přiměřené úsilí k tomu, aby byly Údaje uchovávány jako důvěrné, dokud nebudou zveřejněny v souladu se zde uvedeným odstavcem Zveřejnění.

8.3 Použití a Licence Údajů. Společnost, držitelé jejich licencí, poskytovatelé licencí a autorizovaní zástupci mají neomezené právo jakýmkoliv způsobem volně využívat všechny Údaje. Zadavatel uděluje Společnosti nevýhradní, neodvolatelnou, plně splacenou, bezplatnou celosvětovou licenci s právem užívat a sublicenčně užívat všechny tyto Údaje.

8.4 Ownership of Inventions. Sponsor and Principal Investigator agrees that all inventions, discoveries, know-how and the like, whether patentable or not, resulting from a Study conducted under this Agreement ("**Inventions**") shall promptly be made known to Company and shall be the sole property of Sponsor.

8.5 Use and License of Inventions. Company shall have the unrestricted right to freely utilize all such Inventions in whatever manner it desires. Sponsor and Principal Investigator 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. The licenses may be transferred to an affiliate of Company or a third party in connection with the sale of all or substantially all of Company's business and assets relating to this Agreement. The license may be sublicensed to (a) affiliates of Company, (b) suppliers and contractors of Company or its affiliates solely with respect to services performed on behalf of Company or its affiliates, (c) customers of Company or its affiliates solely with respect to products or services provided by Company or its affiliates, and (d) licensors of Company solely with respect to products or services provided by Company or its affiliates. Sponsor and Principal Investigator shall assist Company, at Company's expense, in the preparation of all documentation necessary to effectuate and perfect Company's rights in such Inventions.

8.6 Option for Exclusive License. In addition, Sponsor and Principal Investigator hereby grants to Company an exclusive option to negotiate an exclusive, irrevocable, worldwide license to the Inventions, with the right to sublicense, to make, have made, use, sell, offer to sell, and import any product and to use any process ("**Option**"). All terms of the exclusive license, including commercially reasonable compensation to Sponsor, shall be established through good faith negotiation by the parties. Company shall have six months from the date Sponsor provides to Company Effective Notification (as defined herein) of the existence of such Inventions to exercise its Option. "**Effective Notification**" of the existence of Inventions means a written description by the

8.4 Vlastnictví Vynálezů. Zadavatel a Hlavní zkoušející souhlasí s tím, že veškeré vynálezy, objevy, know-how a zlepšovací návrhy, ať již patentovatelné, nebo ne, mající původ ve Studii prováděné na základě této Smlouvy ("**Vynálezy**") budou okamžitě ohlášeny Společnosti a budou výhradním vlastnictvím Zadavatele.

8.5 Použití a licence Vynálezů. Společnost má neomezené právo všechny tyto Vynálezy svobodně využívat jakýmkoliv způsobem. Zadavatel a Hlavní zkoušející tímto uděluje Společnosti nevýhradní, neodvolatelnou, celosvětovou, trvalou, plně zaplacenou a bezplatnou licenci k výrobě, užívání, prodeji, nabízení k prodeji a dovozu takových Vynálezů. Licence mohou být převedeny na přidruženou pobočku Společnosti nebo třetí stranu v souvislosti s prodejem veškerých nebo v podstatě veškerých obchodních aktiv a aktiv Společnosti v souvislosti s touto Smlouvou. Licence může být sublicencována (a) přidruženým společností, (b) dodavatelům a smluvním partnerům Společnosti nebo přidružených společností výhradně s ohledem na služby vykonávané jménem Společnosti nebo jejich přidružených společností, (c) zákazníkům Společnosti nebo jejich přidružených společností pouze s ohledem na produkty nebo služby poskytované Společností nebo jejími přidruženými společnostmi a d) poskytovatelům licence Společnosti pouze s ohledem na produkty nebo služby poskytované Společností nebo jejími přidruženými společnostmi. Zadavatel a Hlavní zkoušející Společnosti na náklady Společnosti pomůže při přípravě veškeré dokumentace potřebné k provedení a zdokonalování práv Společnosti v těchto Vynálezech.

8.6 Možnost Výhradní Licence. Zadavatel a Hlavní zkoušející tímto navíc udělují Společnosti výhradní možnost vyjednat exkluzivní, neodvolatelnou, celosvětovou licenci na Vynálezy s právem na sublicenci, vyrábět, používat, prodat, nabízet k prodeji a importovat jakýkoli produkt a použít libovolný postup ("**Možnost**"). Veškeré podmínky výhradní licence, včetně obchodně přiměřené kompenzace Zadavateli, budou vytvořeny na základě jednání stran a jejich dobré vůle. Společnost bude mít možnost uplatnit svou Možnost během šesti měsíců od data, kdy Zadavatel poskytne Společnosti Platné Oznámení (jak je zde definováno) o existenci takových Vynálezů. "**Platné Oznámení**" o existenci Vynálezu znamená Zadavatelem a/nebo Hlavním

Sponsor and/or Principal Investigator of Inventions in sufficient written detail to permit the filing of a patent application or any other applicable applications relating to said Inventions.

If Company exercises its Option, Company and Sponsor shall immediately enter into good faith negotiations on the terms of the exclusive license. If an exclusive license has not been executed within one hundred eighty (180) days of Company's exercise of the Option (the "**Exclusivity Period**"), Sponsor shall be free to seek other potential licensees. However, if within one (1) year after the expiration of the Exclusivity Period, Sponsor desires to offer any exclusive license (subject to non-exclusive rights of Company) of the applicable Invention to another potential licensee, Sponsor must first offer an exclusive license to Company upon the same terms and conditions that Sponsor has offered to such potential licensee. If Company does not accept the offer within thirty (30) days, Sponsor at its discretion may enter into an exclusive license with such potential licensee on the same terms and conditions offered to Company.

8.7 Use of Study Drug or Confidential Information. Sponsor and Principal Investigator agrees that use of the Study Drug or Confidential Information provided under this Agreement for any purpose outside of the Study is prohibited. If Sponsor or Sponsor Representatives uses the Study Drug or Confidential Information provided under this Agreement for any purpose outside of the Study, all data, results, conclusions, observations, discoveries, inventions, ideas, know-how, procedures, advancements and the like, whether patentable or not, shall be the sole property of Company ("**Unauthorized Data and Inventions**"). Sponsor and Principal Investigator hereby assigns to Company all of its right, title and interest in and to Unauthorized Data and Inventions.

9. PUBLICATIONS

9.1 Publication. Sponsor and Principal Investigator shall exercise best efforts to publish or present the results of the Study in a timely manner provided such publication or presentation is consistent with the terms set forth in this Agreement. Prior to submission for publication of any manuscript, poster, presentation, abstract, or other written or oral material describing the results

zkoušejícím vytvořený písemný popis Vynálezu, dostatečně podrobný tak, aby bylo možné podat přihlášku patentu nebo jakékoli jinou použitelnou žádost týkající se uvedených Vynálezů. Pokud Společnost uplatní svou Možnost, Společnost a Zadavatel začnou v dobré vůli jednat o podmínkách výhradní licence. Pokud by výhradní licence nebyla uzavřena do sto osmdesáti (180) dní od uplatnění Možnosti Společnosti ("**Výhradní doba**"), Zadavatel bude mít možnost najít jiného potenciálního držitele licence. Pokud však do jednoho (1) roku po uplynutí Výhradní doby si bude Zadavatel přát nabídnout jakoukoli výhradní licenci (s výhradou neexkluzivních práv Společnosti) příslušného Vynálezu jinému potenciálnímu držiteli licence, musí Zadavatel nejprve nabídnout výhradní licenci Společnosti za stejných podmínek, které Zadavatel nabídl tomuto potenciálnímu držiteli licence. Pokud Společnost nabídku nepřijme do třiceti (30) dnů, může Zadavatel podle svého uvážení uzavřít s takovým potenciálním držitelem licence výhradní licenci za stejných podmínek nabízených Společnosti.

8.7 Použití Hodnoceného přípravku nebo Důvěrných informací. Zadavatel a Hlavní zkoušející berou na vědomí, že použití Hodnoceného přípravku nebo Důvěrných informací poskytnutých na základě této Smlouvy pro jakýkoliv účel mimo rámec Studie je zakázáno. Pokud Zadavatel nebo Zástupci Zadavatele použijí Hodnocený přípravek nebo Důvěrné informace poskytnuté jim na základě této Smlouvy pro jakýkoliv účel přesahující rámec Studie, pak s veškerými údaji, výsledky, závěry, pozorováními, objevy, vynálezy, nápady, know-how, postupy, zlepšovacími návrhy a podobně, ať již patentovatelnými nebo nikoliv, budou výhradním vlastnictvím Společnosti ("**Neautorizované údaje a Vynálezy**"). Zadavatel a Hlavní zkoušející přiřazují Společnosti veškerá svá práva, nároky a zájmy na Neautorizované údaje a Vynálezy.

9. PUBLIKACE

9.1 Publikace. Zadavatel a Hlavní zkoušející jsou oprávněni publikovat nebo prezentovat výsledky Studie, za předpokladu, že takováto publikace či prezentace je slučitelná s ustanoveními této Smlouvy. Před předáním jakéhokoliv rukopisu, posteru, prezentace, abstraktu, nebo jiného písemného nebo ústního materiálu popisujícího výsledky Studie k publikaci je Zadavatel a Hlavní

of a Study, Sponsor and Principal Investigator shall provide Company 45 calendar days to review a manuscript and 15 calendar days to review any poster, presentation, abstract, or other written or oral material derived from the Study. In addition, if Company requests in writing, Sponsor and Principal Investigator shall withhold any publication or presentation an additional 60 calendar days. Company reserves the right to remove, or require Sponsor and Principal Investigator to remove, all Confidential Information from any publications; however, Company will not otherwise exercise editorial control over the proposed publication. The Sponsor and/or the Principal investigator shall reference Company's support of the Study in any resulting manuscript, study report, presentation, poster, other publication, or abstract submission to a scientific or medical congress (including reference in the abstract itself where feasible). Sponsor and Principal Investigator hereby grants Company a non-exclusive, irrevocable, fully paid-up, royalty-free, worldwide license (i) to distribute copies of any publication regarding the Study within the Company and to its licensees, licensors, affiliates, and authorized representatives and (ii) to prepare derivative works of any such publication.

10. SAFETY REPORTS

10.1 Safety Reporting. In connection with Sponsor and Principal Investigator's obligation to comply with all applicable regulatory requirements regarding safety reporting, Sponsor and Principal Investigator shall comply with the requirements set forth in the exhibit entitled, "**Exhibit 1 Safety Reporting Requirements**," attached hereto and incorporated herein by reference, which describes the safety data exchange procedures governing the coordination of collection, investigation, reporting, and exchange of information concerning adverse events with respect to the Study Drug sufficient to permit each party, its affiliates, permitted sublicensees, licensors and licensees, to comply with its legal obligations. The Safety Reporting Requirements Exhibit 1 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

zkoušející povinni poskytnout Společnosti čtyřicet pět (45) kalendářních dní na posouzení rukopisu a patnáct (15) kalendářních dní na posouzení posteru, prezentace, abstraktu či jiného písemného nebo ústního materiálu odvozeného ze Studie. Dále pak, pokud o to Společnost písemně požádá, Zadavatel a Hlavní zkoušející odloží jakoukoliv publikaci či prezentaci o dalších šedesát (60) kalendářních dní. Společnost si vyhrazuje právo odstranit nebo požadovat po Zadavateli a Hlavním zkoušejícím odstranění veškerých Důvěrných informací z jakékoliv publikace. Společnost však nebude vykonávat žádnou jinou vydavatelskou kontrolu nad navrhovanou publikací. Zadavatel a/nebo Hlavní zkoušející odkáží na podporu Společnosti v této Studii v jakémkoliv výsledném rukopisu, studijní zprávě, prezentaci, posteru, abstraktu, nebo jiném písemném nebo ústním materiálu podaném na vědeckém nebo lékařském kongresu (včetně odkazu v abstraktu, kde je to možné). Zadavatel a Hlavní zkoušející Společnosti udělují nevýhradní, neodvolatelnou, plně splacenou, bezplatnou celosvětovou licenci (i) k distribuci kopií jakékoliv publikace týkající se Studie v rámci Společnosti a jejích držitelů licencí, poskytovatelů licencí, přidružených společností a oprávněných zástupců a (ii) k přípravě odvozeného díla jakékoliv takové publikace.

10. ZPRÁVY O BEZPEČNOSTI

10.1 Bezpečnostní hlášení. V souvislosti s povinností Společnosti dodržovat všechny platné regulační požadavky týkající se bezpečnostního hlášení musí Zadavatel a Hlavní zkoušející splňovat požadavky uvedené v dodatku nazvaném „**Dodatek č. 1 Požadavky na hlášení bezpečnosti**“, připojené k této Smlouvě a zde zahrnuté formou odkazu, popisující postupy pro výměnu bezpečnostních údajů, pro koordinování shromažďování, ověřování, podávání zpráv a výměnu informací týkajících se nežádoucích účinků ve vztahu k Hodnocenému přípravku v dostatečné míře tak, aby každá strana, její přidružené společnosti, oprávnění držitelé licencí a poskytovatelé licencí mohli splnit své zákonné povinnosti. Dodatek č. 1 Požadavky na hlášení bezpečnosti bude okamžitě aktualizován, pokud to budou vyžadovat změny v Příslušných Předpisech nebo jak se smluvní strany jinak dohodnou. Pokud nastane nějaká nesrovnalost v oblasti bezpečnosti nebo v ustanovení týkajícího se farmakovigilance mezi podmínkami této Smlouvy a podmínkami

Exhibit shall take precedence for what concerns safety and pharmacovigilance provisions.

11. MATERIALS

11.1 Study Drug. Company agrees to provide Blinatumomab ("**Study Drug**") as set forth in the exhibit entitled, "**Exhibit Study Drug**," attached hereto and incorporated herein by reference. Study Drug will be manufactured in accordance with good manufacturing practice standards.

11.2 Access. Sponsor shall limit access to the Study Drug to only those persons who are under direct control of Sponsor including without limitation a Principal investigator and if applicable Sponsor Representatives who are not under direct control however they manage for Sponsor providing of Study related Services. Sponsor and Sponsor Representatives shall at all times hold, store, handle, and transport the Study Drug in compliance with Applicable Laws. Sponsor shall cause Study Drug to be administered only to Subjects under Principal investigator's personal supervision. Additionally, Sponsor shall not transfer Study Drug to any third party without Company's prior written consent; not applicable for Sponsor Representatives who manage providing of Study related Services. Upon termination or completion of a Study all unused Study Drug shall be returned to Company or otherwise managed pursuant, in each case to Company's direction. If the Company directs Sponsor to destroy any or all unused Study Drugs or Company provided reagents, Sponsor shall provide Company with appropriate documentation evidencing such destruction.

In case that an agreement between Sponsor and Sponsor Representative concerning delivery of Pharmacy Services related to Study will not be concluded, this Agreement will be canceled with effect from its start.

11.3 Inventory Checking, Reconciliation and Destruction. Sponsor or its designated Sponsor Representatives shall (i) acknowledge written receipt of any shipment of Study Drug, (ii) inform Company about projected enrollment to allow for timely delivery, and (iii) maintain and provide upon request to Company for review a proper inventory and a dispensing log of the Study Drug stocks. Due

obsaženými v Dodatku č. 1 Požadavky na hlášení bezpečnosti, pak budou mít přednost ustanovení v Dodatku č. 1 Požadavky na hlášení bezpečnosti.

11. MATERIÁL

11.1 Hodnocený přípravek. Společnost souhlasí, že poskytne Blinatumomab ("**Hodnocený přípravek**"), jak je uvedeno v příloze nazvané "**Příloha – Hodnocený přípravek**", která je zde připojena a uvedena jako odkaz. Hodnocený přípravek bude vyráběn v souladu se správnou výrobní praxí.

11.2 Přístup. Zadavatel omezí přístup k Hodnocenému přípravku pouze na takové osoby, které jsou pod přímou kontrolou Zadavatele, včetně mimo jiné Hlavního zkoušejícího, případně na Zástupce zadavatele, kteří ač nejsou pod jeho přímou kontrolou, zajišťují pro Zadavatele poskytování služeb souvisejících se Studií. Zadavatel a Zástupci Zadavatele musí vždy manipulovat, skladovat, zpracovávat a přepravovat Hodnocený přípravek v souladu s platnými právními předpisy. Zadavatel zajistí, že bude Hodnocený přípravek podán pouze Subjektům pod osobním dohledem Hlavního zkoušejícího. Zadavatel nesmí převést Hodnocený přípravek žádné třetí straně bez předchozího písemného souhlasu Společnosti; neuplatní se v případě Zástupce zadavatele, který pro něj zajišťuje poskytování služeb se Studií souvisejících. Po ukončení nebo dokončení Studie bude veškerý nepoužitý Hodnocený přípravek vrácen Společnosti, nebo s ním bude podle pokynů Společnosti naloženo jinak. Pokud Společnost požádá Zadavatele, aby byly některé, nebo všechny nepoužité Hodnocené přípravky nebo reagenty poskytnuté Společností zničeny, musí Zadavatel Společnosti doložit příslušnou dokumentaci, která takové zničení bude evidovat.

Nedojde-li k uzavření smlouvy mezi Zadavatelem a Zástupcem zadavatele o zajištění služeb lékárny pro účely Studie, ruší se tato Smlouva od počátku.

11.3 Kontrola, rekonciliace a destrukce. Zadavatel nebo jím určený Zástupci Zadavatele (i) písemně potvrdí příjem jakékoliv zásilky Hodnoceného přípravku; (ii) budou včas informovat Společnost o plánovaném zařazení Subjektu, aby bylo možné zajistit včasné doručení zásilky; a (iii) budou udržovat a na požádání Společnosti poskytovat ke

to the fact that Sponsor cannot use its own Pharmacy, Study Drug will be supplied to Pharmacy of XXXXXXXXXXXX, to the individual and to the address designated by the Sponsor in writing. Upon receipt of Study Drug, Sponsor or Sponsor Representative shall sign the proof of delivery form indicating Study Drug has been delivered in a suitable condition and is ready for use. Upon completion or early termination of the Study, Sponsor or Sponsor Representative will provide Company with a statement of Study Drug reconciliation. In the event of any discrepancy between Sponsor's or Sponsor Representative's reconciliation and Company's records, Sponsor is responsible to resolve the discrepancy. Sponsor or Sponsor Representative is responsible for destruction of any Study Drug remaining at the end of Study (unless Company requires Study Drug be returned to Company). Sponsor or Sponsor Representative will provide to Company a statement of drug destruction.

11.4 Third Party Billing. Sponsor and Principal Investigator shall not bill third party payers for Study Drug. Sponsor and Principal Investigator agrees and warrants that it shall not seek reimbursement from any Subject or third party payor for Study Drug(s) or for any items or services that are funded by Company under this Agreement or provided without charge by Company for Study purposes. Sponsor shall comply with Applicable Laws, regulations and payor guidance pertinent to the coverage of and reimbursement for items and services furnished in the context of a clinical trial.

12. INDEMNIFICATION

12.1 Sponsor's Indemnity. Sponsor shall defend, indemnify and hold harmless Company and its officers, employees, directors, and agents (collectively, "**Company Indemnitees**") from any and all liabilities, claims, actions or suits arising out of or in connection with the Study or the negligent performance of any services or obligations under the terms of this Agreement or the breach of any covenant contained herein, by Sponsor and Sponsor Representatives.

12.2 Company's Indemnity. Company agrees to indemnify and hold harmless Sponsor and Sponsor

kontrole náležitý inventář zásob a vydávací protokol Hodnoceného přípravku. Vzhledem k tomu, že Zadavatel nemá vlastní lékárnu, bude hodnocený přípravek dodáván do lékárny XXXXXXXXXXXX, na jméno určené osoby a na adresu písemně určenou Zadavatelem. Zadavatel nebo Zástupce zadavatele po obdržení Hodnoceného přípravku podepíše doklad o dodání, ve kterém je uvedeno, že byl Hodnocený přípravek dodán ve vhodných podmínkách a je připraven k použití. Po dokončení nebo předčasném ukončení Studie poskytne Zadavatel ve spolupráci se Zástupcem zadavatele Společnosti zprávu o rekongliaci Hodnoceného přípravku. Pokud dojde k nějaké nesrovnalosti mezi záznamy Zadavatele či Zástupce zadavatele a záznamy Společnosti, Zadavatel ponese odpovědnost za nápravu takové nesrovnalosti. Zadavatel nebo Zástupce zadavatele zajistí destrukci Hodnoceného přípravku zbývajícího na konci Studie (pokud Společnost nevyžaduje vrácení Hodnoceného přípravku Společnosti). Zadavatel nebo jeho prostřednictvím Zástupce zadavatele Společnosti poskytne prohlášení o destrukci Hodnoceného přípravku.

11.4 Fakturace třetí stranou. Zadavatel ani Hlavní zkoušející nebude účtovat Hodnocený přípravek žádné třetí straně. Zadavatel a Hlavní zkoušející se zavazují a zaručují, že nebude od žádného Subjektu nebo třetí strany vyžadovat platbu nebo úhradu nákladů za Hodnocený přípravek, nebo jakoukoliv jinou položku nebo službu, jež jsou bezplatně poskytovány či propláceny Společností podle této Smlouvy. Zadavatel se bude řídit všemi platnými právními předpisy, nařízenými a pokyny souvisejícími s proplácením položek a služeb poskytnutých v rámci klinického hodnocení.

12. ODŠKODNĚNÍ

12.1. Odškodnění ze strany Zadavatele. Zadavatel bude chránit, odškodnit a ochránit Společnost a její úředníky, zaměstnance, ředitele a agenty (společně "**Odškodnění Společnosti**") před veškerými závazky, nároky, žalobami nebo žalobami vyplývajícími z nebo v souvislosti se Studií nebo nedbalostí Zadavatele či Zástupců Zadavatele při plnění jakýchkoliv služeb nebo závazků podle podmínek této Smlouvy nebo porušením jakéhokoliv závazku zde uvedeného.

12.2 Odškodnění ze strany Společnosti. Společnost souhlasí s tím, že bude hájit, odškodnit a ochránit

Representatives (collectively "**Sponsor Indemnitees**") from and against any and all liability, damages, losses, costs and expenses arising out of Company's failure to manufacture the Study Drug in accordance with good manufacturing practices.

This indemnity is conditioned upon an Indemnitee's notifying Company of any claim falling within this indemnity within ten (10) working days after the Indemnitee receives notice of such claim. Notwithstanding anything to the contrary contained herein, Company shall not have any obligation to defend, indemnify, or hold Indemnitees harmless from claims, suits or damages arising as a result of the negligent acts or omissions of Indemnitees.

13. LIABILITY INSURANCE

13.1 Sponsor shall secure and maintain in full force and effect throughout the term of this Agreement and at its expense, a comprehensive insurance policy which shall cover the liability of Sponsor and Principal Investigator and principal investigator and any natural or legal person involved in the Study for any damages caused as a result of the Study (including deaths of or injuries to Subjects) in accordance with Regulations, Applicable Laws, and common professional practices. Upon request, Sponsor shall provide evidence of the insurance coverage to Company.

14. SUBJECT INJURY

14.1 Company shall not be responsible for any costs or expenses incurred as a result of a Subject injury. No compensation is available from Company other than as provided by law. Company does not authorize Sponsor to offer compensation on behalf of Company, or to bind Company to any indemnity obligations in favor of any Subjects. Sponsor and Principal investigator shall state in any information provided to Subjects that Company will not provide any compensation.

15. DISCLAIMER OF WARRANTY

15.1 COMPANY MAKES NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS OF THE STUDY DRUG FOR USE IN ACCORDANCE WITH THE PROTOCOL.

Zadavatele a Zástupce Zadavatele (společně "**Odškodnění Zadavatele**") vůči jakékoliv odpovědnosti, ztrátám, nákladům a výdajům plynoucím z pochybení Společnosti při výrobě Hodnoceného přípravku dle správné výrobní praxe. Toto odškodnění je podmíněno tím, že Zadavatel Společnosti oznámí veškeré nároky spadající do tohoto odškodnění do deseti (10) pracovních dní poté, co odškodňovaná strana obdrží oznámení o takovém nároku. Bez ohledu na to, co je zde uvedeno, Společnost nebude mít povinnost hájit, odškodňovat nebo chránit odškodňovanou stranu od škod, žalob nebo reklamací vzniklých v důsledku nedbalostního jednání nebo opomenutí odškodňované strany.

13. POJIŠTĚNÍ ODPOVĚDNOSTI ZA ŠKODU

13.1 Zadavatel zajišťuje a udržuje v plné platnosti a účinnosti po celou dobu trvání této Smlouvy a na vlastní náklady komplexní pojistku, která pokrývá odpovědnost Zadavatele a Hlavního zkoušejícího a jakékoli fyzické či právnické osoby zapojené do Studie za jakékoli způsobené škody (včetně úmrtí nebo zranění Subjektů) v souladu s nařízeními, platnými právními předpisy a běžnými odbornými postupy. Zadavatel poskytne na vyžádání Společnosti doklad o pojištění.

14. POŠKOZENÍ SUBJEKTU

14.1 Společnost nenese odpovědnost za žádné náklady či výdaje vzniklé v důsledku poškození Subjektu. Společnost neposkytne jiné odškodnění, než jaké je stanoveno zákonem. Společnost neopravňuje Zadavatele, aby poskytl náhradu škody jménem Společnosti, nebo aby zavazoval Společnost jakýmikoliv povinnostmi k odškodnění ve prospěch Subjektů. Zadavatel a Hlavní zkoušející budou uvádět ve všech informacích určených Subjektům, že Společnost žádnou náhradu neposkytne.

15. ODMÍTNUTÍ ZÁRUKY

15.1 SPOLEČNOST NEPOSKYTUJE ŽÁDNÉ ZÁRUKY, VÝSLOVNÉ NEBO NAZNAČENÉ, VČETNĚ JAKÉKOLIV ZÁRUKY UVEDENÍ PRODUKTU NA TRH NEBO VHODNOSTI HODNOCENÉHO PŘÍPRAVKU PRO POUŽITÍ V SOULADU S PROTOKOLEM.

16. OBLIGATION OF WHEN PARTICIPATING SITES ARE INVOLVED

16.1 In the event that Sponsor utilizes any other site (including all employees, agents, investigators and other representatives of such site performing the Study, each a "**Participating Site**") for the performance of the Study, Sponsor agrees that:

- (i) Prior to utilizing such Participating Site, Sponsor shall enter into a written agreement with such Participating Site, the terms of which shall be substantially similar to the terms of this Agreement, including without limitation, compliance with obligations regarding applicable laws, safety, publication, intellectual property, indemnification, liability insurance, and data protection. Sponsor will ensure that the terms of the agreements with Participating Sites and investigators shall oblige the Participating Sites and Investigators to comply with the relevant obligations of this Agreement and that all Participating Sites and Investigators will perform their obligations with highly qualified, trained and educated personnel knowledgeable in Good Clinical Practices (GCPs), applicable regulatory requirements, clinical project management and pharmaceutical drug development;
- (ii) Sponsor shall be responsible for (a) all conduct, actions and omissions of Participating Sites; (b) compliance by each Participating Site with the requirements of this Agreement to at least the extent that Site would be responsible if it were performing directly; and (c) management and coordination of the performance of all such Participating Sites;
- (iii) Sponsor shall ensure that the Participating Sites have agreed to the Study taking place upon their premises, involving the employment of their staff and resources including the investigators and to support the Sponsor in the conduct and management of the Study;
- (iv) Sponsor shall ensure that each Participating Site staff for whose personal

16. POVINNOSTI ZADAVATELE V PŘÍPADĚ ZAPOJENÍ DALŠÍCH ÚČASTNÍČÍCH SE CENTER

16.1 V případě, že Zadavatel využívá jakékoliv jiné centrum (včetně všech zaměstnanců, agentů, zkoušejících a dalších zástupců takového centra, které provádí Studii, dále každé jako "**Zúčastněné Centrum**") za účelem provádění Studie, Zadavatel souhlasí, že:

- (i) před využitím takového Zúčastněného Centra uzavře Zadavatel se Zúčastněným Centrem písemnou smlouvu, jejíž podmínky budou v podstatě obdobné podmínkám této Smlouvy, včetně mimo jiné dodržování závazků týkajících se platných právních předpisů, bezpečnosti, zveřejnění, duševního vlastnictví, odškodnění, pojištění odpovědnosti a ochrany údajů. Zadavatel zajistí, aby podmínky smluv se Zúčastněnými Centry a zkoušejícími ukládaly zúčastněným Centrům a zkoušejícím povinnost dodržovat příslušné povinnosti této Smlouvy, a aby všechna Zúčastněná Centra a zkoušející plnili své povinnosti prostřednictvím kvalifikovaných, vzdělaných pracovníků proškolených v zásadách Správné klinické praxe (GCP), platných regulačních požadavcích, vedení klinických projektů a vývoji farmaceutických léčiv.
- (ii) Zadavatel bude odpovědný za (a) jednání, chování a opomenutí Zúčastněných Center; (b) dodržování požadavků této Smlouvy každým Zúčastněným Centrem alespoň v takovém rozsahu, v jakém by takové centrum bylo odpovědné, pokud by vše vykonávalo přímo; a (c) vedení a koordinaci výkonu všech těchto Zúčastněných Center;
- (iii) Zadavatel zajistí, že Zúčastněná Centra budou souhlasit se zajištěním Studie v jejich prostorách, s využitím svých zaměstnanců a zdrojů včetně zkoušejících a podpoří Zadavatele v zajištění a vedení Studie;
- (iv) Zadavatel zajistí, že každý zaměstnanec Zúčastněného Centra, jehož osobní údaje

information may be transferred to Company will be informed of and allows for the processing of his/ her personal information according to article 6.2 hereunder and Sponsor further agrees to provide evidence of such consent to Company upon request; and

- (v) Company shall not be a party to the Participating Site or investigators' agreements, which shall not be binding on Company in any manner whatsoever but Participating Sites and investigators shall expressly agree that Company shall be a third party beneficiary to their agreements, entitled to enforce the obligations of such Participating Site or Investigator thereunder.

17. TERMINATION

17.1 Right to Terminate. Any party may terminate this Agreement immediately by written notice to the other party upon the occurrence of any of the following events:

- (i) In case of serious adverse events or in case of (other) Subject safety issues relating to the Study;
- (ii) If no Ethics Committee approval can be obtained for the Protocol or any future changes thereof, despite good faith efforts by the Sponsor to obtain such approval;
- (iii) If a defaulting party commits a material breach of its obligations under this Agreement, and (if the breach is capable of remedy) fails to remedy the breach within thirty (30) days of being specifically required in writing so to do by a non-defaulting party;
- (iv) If all of the parties agree to terminate the Study and this Agreement, at any time;
- (v) At any time by written notice to the other party if circumstances beyond the control of the terminating party preclude continuation of the Study;
- (vi) If Study recruitment is significantly slower than planned and impacting Study overall timelines as set forth in the Protocol; or
- (vii) For any reason upon providing a minimum of sixty (60) days prior written notice to the other party.

mohou být převedeny Společnosti, bude o takové skutečnosti informován a umožní zpracování svých osobních údajů podle článku 6.2 této Smlouvy, a Zadavatel dále souhlasí, že v případě potřeby poskytne Společnosti o takovém souhlasu důkaz; a

- (v) Společnost nebude smluvní stranou smlouvy se Zúčastněným Centrem, ani smlouvy se zkoušejícím a tyto smlouvy nebudou žádným způsobem pro Společnost závazné. Nicméně Zúčastněná Centra a zkoušející výslovně souhlasí, že Společnost bude třetí stranou oprávněnou vymáhat jejich závazky.

17. VÝPOVĚĎ

17.1 Právo na Výpověď. Kterákoliv ze stran může vypovědět Smlouvu ihned na základě písemného oznámení druhé smluvní straně při následujících událostech:

- (i) V případě výskytu závažných nežádoucích účinků nebo (jiných) bezpečnostních problémů ve vztahu k Subjektu týkajících se Studie;
- (ii) Není-li možné získat souhlas Etické komise s Protokolem nebo jeho následnými změnami, a to i přes veškerou snahu Zadavatele získat takový souhlas;
- (iii) Pokud některá smluvní strana neplní své závazky vyplývající z této Smlouvy a (pokud lze porušení napravit), nedojde k nápravě do třiceti (30) dní od výslovného písemného upozornění od nezúčastněné smluvní strany.
- (iv) Kdykoliv, pokud se všechny smluvní strany dohodnou na ukončení Studie.
- (v) Písemným oznámením druhým smluvním stranám kdykoliv, pokud okolnosti, které jsou mimo kontrolu dané smluvní strany, brání pokračování Studie;
- (vi) Je-li nábor podstatně pomalejší, než bylo plánováno a toto má dopad na celkové časové plány Studie uvedené v Protokolu; nebo
- (vii) Z jakéhokoliv jiného důvodu na základě písemného oznámení dalším smluvním stranám nejméně s šedesáti (60) denním předstihem.

17.2 Povinnosti při výpovědi. Po ukončení Smlouvy Zadavatel (i) uchová všechna data související se

17.2 Obligations Upon Termination. Upon termination, Sponsor shall, (i) preserve any data relating to the Study; (ii) turn over such data; (iii) furnish Company an acceptable Principal investigator's report for the Study; and (iv) provide to Company appropriate documentation evidencing the destruction of any unused Study Drug.

18. MISCELLANEOUS

18.1 Amendments. The terms of this Agreement may be amended only by the mutual written consent of the parties.

18.2 Use of Names. Company, Sponsor and Principal Investigator 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 Company, Sponsor may disclose on publicly-accessible clinical trial registries the contact information of any party to this Agreement. In addition, and without prior written consent of Sponsor and Principal Investigator, Company may identify the existence of this Agreement and/or, the name, and/or contact information of any party to this Agreement as required by Applicable Law.

18.3 Entire Agreement. This Agreement, and any amendments thereto, shall constitute the entire agreement between the parties hereto regarding the subject matter hereof and sets forth the entire terms and conditions under which this Agreement will be performed. There are no other agreements, oral or written, between the parties with respect to the subject matter of this Agreement, and all oral and written correspondence regarding the subject matter hereof is superseded by this Agreement. In the event of any inconsistency between this Agreement and the Protocol, if applicable, the terms of this Agreement shall govern.

18.4 Counterparts. This Agreement may be executed in any number of counterparts, each of which shall be an original and all of which together shall constitute one and the same document, and is binding on all parties notwithstanding that each of the parties may have signed different

Studii; (ii) předá všechna taková data; (iii) poskytne Společnosti od Hlavního zkoušejícího přijatelnou zprávu o Studii; a (iv) poskytne Společnosti příslušnou dokumentaci dokazující likvidaci nepoužitého Hodnoceného přípravku.

18. RŮZNÉ

18.1 Dodatky. Ustanovení této Smlouvy mohou být měněna pouze na základě vzájemného písemného souhlasu stran.

18.2 Použití názvů. Společnost, Zadavatel a Hlavní zkoušející nebudou v žádné formě propagace používat jméno druhé strany (včetně firmy dceřiných společností nebo mateřské společnosti druhé strany, pokud existují), symboly a značky nebo jejich odvozeniny, bez předchozího písemného souhlasu jejich majitele či majitelů, s touto výjimkou, že Zadavatel může bez předchozího písemného souhlasu Společnosti zpřístupnit ve veřejně přístupných registrech klinických hodnocení kontaktní informace jakékoliv strany této Smlouvy. Dále pak může Společnost bez předchozího písemného souhlasu Zadavatele a Hlavního zkoušejícího uvést existenci této Smlouvy a/nebo jména a/nebo kontaktní informace jakékoliv strany této Smlouvy tak, jak to vyžadují Příslušné předpisy.

18.3 Úplnost Smlouvy. Tato Smlouva a všechny její dodatky představují úplnou dohodu mezi stranami týkající se předmětu plnění a stanoví veškerá ujednání a podmínky, za nichž bude Smlouva plněna. Mezi stranami nejsou žádná další ujednání, ať již ústní nebo písemná, která by se týkala předmětu Smlouvy a veškerá ústní nebo písemná sdělení týkající se předmětu Smlouvy jsou nahrazena Smlouvou. V případě jakéhokoliv případného rozporu mezi Smlouvou a Protokolem jsou rozhodující ustanovení Smlouvy.

18.4 Vyhotovení. Tato Smlouva může být podepsána v jakémkoliv počtu vyhotovení, z nichž každé bude originálem a které budou dohromady tvořit jeden a ten samý dokument, zavazující všechny strany bez ohledu na to, že každá ze stran se mohla případně podepsat pod různými vyhotoveními. Faxové a oskenované kopie podpisů nebo elektronická vyobrazení podpisů se považují

counterparts. Facsimiles or scanned copies of signatures or electronic images of signatures shall be considered original signature unless prohibited by applicable law.

18.5 Severability. In the event any provision of this Agreement conflicts with the law under which this Agreement is to be construed or if any such provision is held illegal, invalid, or unenforceable, in whole or in part, by a competent authority, such provision shall be deemed to be restated to reflect as nearly as possible the original intentions of the parties in accordance with Applicable Laws. The legality, validity, and enforceability of the remaining provisions shall not be affected thereby, and shall remain in full force and effect.

18.6 Assignment. Company has specifically contracted with Sponsor and Principal Investigator because of its unique experience, expertise, and qualifications; and, therefore, Sponsor and Principal Investigator may not assign or delegate Sponsor and Principal Investigator's obligations under this Agreement either, in whole or in part, without the prior written consent of Company. Company may assign this Agreement at any time without the prior consent of Sponsor and Principal Investigator. This Agreement shall be binding on the parties and their respective successors and permitted assigns.

18.7 Waiver. No action or inaction by either party shall be construed as a waiver of such party's rights under this Agreement or as provided by applicable law. None of the terms of this Agreement may be waived except by an express notice in writing signed by the waiving party. The failure or delay of a party in enforcing any of its rights under this Agreement shall not be deemed a continuing waiver of such right. The waiver of one breach hereunder shall not constitute the waiver of any other or subsequent breach.

18.8 Contractual Relationship. Sponsor and Principal Investigator is engaged in an independent activity and not as an agent, employee, partner, or joint employer of Company. If applicable, Sponsor and Principal Investigator represents and warrants that it is an employer subject to, and shall comply with, all Applicable Laws. Sponsor shall be responsible for Sponsor Representatives' and

za originální podpisy, pokud to nezakazují Příslušné předpisy.

18.5 Oddělitelnost. V případě, že jakékoliv ustanovení této Smlouvy odporuje právním normám, kterými se tato Smlouva řídí či rozhodne-li příslušný orgán, že takovéto ustanovení je zcela nebo zčásti nezákonné, neplatné nebo nevymahatelné, bude se mít za to, že toto ustanovení bylo přeformulováno tak, aby co nejvíce odpovídalo původnímu úmyslu stran v souladu s Příslušnými předpisy. Zákonnost, platnost a vymahatelnost zbylých ustanovení tím nebude dotčena a tato zůstanou v plné platnosti a účinnosti.

18.6 Postoupení a subdodavatelství. Práva ani povinnosti Zadavatele a Hlavního zkoušejícího podle této Smlouvy nelze postoupit, převést či jinak s nimi disponovat, ať zcela či jen částečně, bez předchozího písemného souhlasu Společnosti. Společnost může tuto Smlouvu postoupit bez předchozího souhlasu Zadavatele a Hlavního zkoušejícího. Smlouva je závazná pro všechny smluvní strany a jejich případné nástupce.

18.7 Zřeknutí se práv. Žádné jednání či nečinnost kterékoliv ze stran nebude vykládáno jako vzdání se práv této strany podle příslušných ustanovení Smlouvy nebo Příslušných předpisů. Žádného ustanovení této Smlouvy se nelze vzdát jinak než výslovným písemným oznámením podepsaným stranou, která se jej vzdává. Opomenutí nebo prodlení strany s uplatněním kterékoliv z jejích práv z této Smlouvy nebude považováno za trvalé vzdání se tohoto práva. Vzdání se nároků plynoucích z určitého porušení nepředstavuje vzdání se nároků plynoucích z kteréhokoliv jiného či následujícího porušení Smlouvy.

18.8 Smluvní vztah. Zadavatel a Hlavní zkoušející podnikají samostatně a nejsou zástupcem či zaměstnancem Společnosti, ani není se Společností účastníkem sdružení nebo spoluzaměstnavatelem. U všech dotýcných případů, kdy to připadá do úvahy, Zadavatel a Hlavní zkoušející prohlašuje a zaručuje, že je zaměstnavatelem podle Příslušných předpisů a že

subcontractors' acts, errors, omissions, and conduct. Sponsor acknowledges and agrees that Company shall have no responsibility or liability for treating Sponsor Representatives as employees of Company for any purpose. Neither Sponsor nor any Sponsor Representative shall be eligible for coverage or to receive any benefit under any Company provided workers' compensation, employee plans or programs or employee compensation, bonus, incentives, retirement or other arrangements.

18.9 Governing Law. This Agreement shall be governed by the laws of the Czech Republic, excluding conflict of law rules. Any legal disputes related to the Contract will be solved by general court of Czech Republic.

18.10 Third Party Beneficiaries. Except as expressly provided for in this Agreement, (i) this Agreement is entered into solely between, and may be enforced only by, the parties hereto; and (ii) this Agreement shall not be deemed to create any rights in third parties or to create any obligations of a party to any such third parties.

18.11 Survival. The parties' rights and obligations under any provisions set forth in this Agreement related to ownership of Intellectual Property, confidentiality, publications, use of names, Applicable Laws, governing law, Materials, subject injury, privacy, indemnification, and insurance, or which contemplate performance or observance subsequent to termination or expiration of this Agreement issued hereunder shall survive such expiration or termination.

18.12 Disclosure. Sponsor and Principal Investigator acknowledges and agrees that Company shall have the right to disclose publicly the terms and conditions of this Agreement, including without limitation, Sponsor and Principal Investigator's name, description of services and amount of payment.

18.13 Notice. Except as may otherwise be specified in the Safety Schedule Exhibit, any notice required or permitted hereunder shall be in writing and shall be deemed given as of the date it is:

je bude dodržovat. Zadavatel odpovídá za jednání, pochybení, opominutí a činnost Zástupců Zadavatele a subdodavatelů. Zadavatel bere na vědomí a souhlasí s tím, že Společnosti nevzniká žádná odpovědnost ani závazek přistupovat k Zástupcům Zadavatele tak, jako by se jednalo o zaměstnance Společnosti, a to v žádném smyslu. Zadavatel ani žádný Zástupce Zadavatele nemá nárok na žádné úhrady nebo zaměstnanecké výhody poskytované Společností jejím pracovníkům jako jsou odškodnění úrazů a nemocí z povolání, mzdy, zaměstnavatelem hrazené pojištění, bonusy, prémie či programy důchodového a jiného zaopatření.

18.9 Rozhodné právo. Tato Smlouva se řídí právem České republiky s vyloučením jeho kolizních norem. Případné spory plynoucí z této Smlouvy budou řešeny obecnými soudy České republiky.

18.10 Příjemci třetích stran. Pokud není výslovně v této Smlouvě uvedeno jinak, (i) tato Smlouva je uzavřena výhradně mezi smluvními stranami a smí být uplatněna pouze jimi; (ii) z této Smlouvy nevyplyvá vznik jakýchkoliv práv třetím stranám, ani vznik závazků smluvní strany vůči takovým třetím stranám.

18.11 Přetrvání. Práva a povinnosti stran podle jakýchkoliv ustanovení této Smlouvy týkajících se vlastnického práva k Duševnímu vlastnictví, důvěrných informací, publikací, použití názvů, Příslušných předpisů, rozhodného práva, Materiálu, poškození Subjektu, ochrany osobních údajů a soukromí, odškodnění a pojištění, nebo práva a povinnosti, u nichž se předpokládá výkon nebo dodržování i po ukončení nebo zániku této Smlouvy, přetrvávají i po tomto zániku nebo ukončení.

18.12 Zadavatel a Hlavní zkoušející berou na vědomí a souhlasí s tím, že Společnost má právo veřejně sdílet znění a podmínky Smlouvy včetně názvu Zadavatele, popisu služeb a výše plateb.

18.13 Oznámení. Pokud není jinak specifikováno v příloženém dodatku o bezpečnosti, jakékoliv oznámení vyžadované nebo předpokládané touto Smlouvou bude v písemné formě a bude považováno za učiněné / vydané k datu, kdy (i) je osobně doručeno, (ii) je doručeno doporučenou

(i) delivered by hand; (ii) received by registered or certified mail, postage prepaid, return receipt requested; (iii) confirmed as received if by facsimile; or (iv) received by nationally recognized, overnight courier, and addressed to the party to receive such notice at the address set forth below, or such other address as is subsequently specified in writing:

poštovní zásilkou nebo poštovní zásilkou s dodejkou s uhrazeným poštovným, (iii) je potvrzeno jako doručené v případě zaslání faxem nebo (iv) je převzato celostátně uznávaným kurýrem a adresováno straně, která má oznámení přijmout, na adresu uvedenou níže či na jinou takovou adresu, která bude následně písemně specifikována:

If to Company/Pro Společnost:

Společnost Amgen s.r.o.
Klimentská 1216/46
110 02 Praha 1
Česká republika
Fax Number: +420 221773 501

If to Sponsor/Pro Zadavatele:

Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1
128 20 Praha 2
Česká republika
Fax Number: 420 221 977 217

With a Copy to/S kopíí pro:

International Legal Group
Amgen (Europe) GmbH
Dammstrasse 23
6301 Zug
Switzerland
Fax Number: +41 41 369 0411

If to Principal Investigator/Pro Hlavního zkoušejícího:

XXXXXXXXXX
Ústav hematologie a krevní transfúze
U nemocnice 1
128 20 Praha 2
Česká republika

18.14 Language. The official language of this Agreement is the Czech language. Should a party translate this Agreement into another language and a conflict in interpretation occur between versions, the original official language version shall prevail.

18.14 Jazyk. Oficiálním jazykem této Smlouvy je český jazyk. Pokud by některá ze stran tuto Smlouvu přeložila do jiného jazyka a došlo by k rozporu ve výkladu mezi jazykovými verzemi, bude platit verze v původním oficiálním jazyce.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused their duly authorized representatives to execute this Agreement.

NA DŮKAZ UVEDENÉHO, smluvní strany prostřednictvím svých řádně oprávněných zástupců podepsaly tuto smlouvu.

AMGEN S.R.O.

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE

(signature)

(signature)

By: _____
(print or type name)

By: prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Title: Proxy

Title: Director

Date: _____

Date: _____

AMGEN S.R.O.

XXXXXXXXXX

(signature)

(signature)

By: _____
(print or type name)

By: XXXXXXXXXXXX

Title: Proxy

Title: Investigator

Date: _____

Date: _____

**EXHIBIT 1
SAFETY REPORTING REQUIREMENTS**

1. DEFINITIONS

For the purposes of this Agreement, the following additional terms shall have the meanings ascribed to them as set forth herein. Where applicable, certain of the following definitions have been drafted according to the International Conference on Harmonised Tripartite Guideline E2D on Post-Approval Safety Data management.

1.1 "ADVERSE EVENT" OR "AE"

An adverse event is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a medicinal product and which does not necessarily have to have a causal relationship with 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.

1.2 "ADVERSE DRUG REACTION" OR "ADR"

"All noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose."

The phrase "responses to a medicinal product" indicates that a causal relationship between a medicinal product and an Adverse Event is at least a reasonable possibility (i.e., the relationship cannot be ruled out).

1.3 CAUSALITY DEFINITIONS

For purposes of safety data exchange and regulatory reporting, the following causality definitions shall apply:

An AE shall be considered related to "investigational medicinal product ("IMP")" if the principal investigator, designee or the sponsor assesses that there is a reasonable causal relationship, based on facts and evidence, between the IMP and the AE.

1.4 "DEVELOPMENT CORE SAFETY INFORMATION" OR "DCSI"

A document, required in a clinical trial of an investigational new drug, which contains the core

**DODATEK Č. 1
POŽADAVKY NA HLÁŠENÍ BEZPEČNOSTI**

1. DEFINICE

Pro účely této Smlouvy mají následující doplňující výrazy význam, který je jim připisován tak, jak je stanoveno v této Smlouvě. Podle vhodnosti byly určité z následujících definic koncipovány podle trojstranné směrnice E2D Mezinárodní konference pro harmonizaci o poregistračním řízení bezpečnostních dat.

1.1 „NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA“ NEBOLI „AE“

Nežádoucí příhoda je jakákoliv nepříznivá zdravotní událost u pacienta nebo subjektu klinické studie, kterému byl podán léčivý přípravek, jež nemusí nezbytně vykazovat kauzální souvislost s touto léčbou. Nežádoucí příhodou může být tudíž jakákoliv nepříznivá a nezamýšlená známka (např. abnormální laboratorní nález), příznak nebo onemocnění, které z časového hlediska souvisí s použitím léčivého přípravku, bez ohledu na to, zda je považováno za související s tímto léčivým přípravkem, či nikoliv.

1.2 „NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK“ NEBOLI „ADR“

„Veškeré škodlivé a nezamýšlené odpovědi na léčivý přípravek související s libovolnou dávkou.“ Obrat „odpovědi na léčivý přípravek“ značí, že kauzální souvislost mezi léčivým přípravkem a nežádoucí příhodou se nabízí přinejmenším jako přiměřená možnost (tj. tento vztah nelze vyloučit).

1.3 DEFINICE KAUZALITY

Pro účely výměny bezpečnostních dat a regulačních hlášení se uplatňují následující definice kauzality:

AE se považuje za související s „hodnoceným léčivým přípravkem („IMP“),“ jestliže hlavní zkoušející, jím pověřená osoba nebo zadavatel vyhodnotí, že existuje přiměřená kauzální souvislost, zakládající se na faktech a důkazech, mezi IMP a danou AE.

1.4 „HLAVNÍ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE PRO VÝVOJ“ NEBOLI „DCSI“

Dokument vyžadovaný v rámci klinického hodnocení nového hodnoceného přípravku,

safety information that should appear on the drug's labeling.

1.5 "EXPECTED"

The nature and severity of an event, associated with the use of an IMP, which is consistent with the applicable reference safety information (e.g., Investigator's Brochure or Development Core Safety Information for an unapproved IMP).

1.6 "FINAL CLINICAL STUDY REPORT"

A document prepared by the clinical trial Sponsor that is submitted to regulatory authorities at the conclusion of a clinical trial. The document summarizes the study objectives and results, including safety findings.

1.7 "INTERVENTIONAL/INVESTIGATIONAL TRIAL"

An investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more test articles, and/or to identify any AEs to one or more test articles(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism and elimination of one or more test article(s) with the objective of ascertaining its (their) safety and/or efficacy. This includes clinical trials carried out in either one site or multiple sites, whether in one country or more than one country.

1.8 "INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT"

A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use.

1.9 "INVESTIGATOR BROCHURE" OR "IB"

A document, required in a clinical trial of an investigational new drug, which contains both clinical and non-clinical data pertaining to the drug. The document must contain, among other things: (i) a description of the drug substance and formulation, (ii)

který obsahuje hlavní bezpečnostní informace, jež by se měly objevit na označení přípravku.

1.5 „PŘEDPOKLÁDANÝ“

Charakter a závažnost příhody spojené s použitím IMP, jež jsou ve shodě s platnými referenčními informacemi o bezpečnosti (např. Soubor informací pro zkoušejícího nebo Hlavní bezpečnostní informace pro vývoj v případě neschváleného IMP).

1.6 „ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA O KLINICKÉ STUDII“

Dokument zpracovaný zadavatelem klinického hodnocení, který se při dokončení klinického hodnocení předkládá regulačním úřadům. Tento dokument obsahuje shrnutí cílů a výsledků studie včetně zjištění týkajících se bezpečnosti.

1.7 „INTERVENČNÍ KLINICKÉ HODNOCENÍ“

Hodnocení prováděné u lidských subjektů, jehož účelem je objevit nebo ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky jednoho nebo více hodnocených produktů a/nebo identifikovat případné AE jednoho nebo více hodnocených produktů a/nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci jednoho nebo více hodnocených produktů s cílem ozřejmit jeho či jejich bezpečnost a/nebo účinnost. Sem spadají i klinická hodnocení prováděná na jednom nebo více pracovištích, v jedné zemi či ve více než v jedné zemi.

1.8 „HODNOCENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK“

Léková forma účinné látky nebo placebo, které se hodnotí nebo používají jako referenční v klinickém hodnocení, včetně již registrovaného přípravku, pokud je tento používán nebo sestaven (připraven nebo balen) způsobem odlišným od registrované formy nebo je-li použit pro neregistrovanou indikaci, případně je-li použit k získání doplňujících informací o registrovaném použití.

1.9 „SOUBOR INFORMACÍ PRO ZKOUŠEJÍCÍHO NEBO „IB“

Dokument vyžadovaný v rámci klinického hodnocení nového hodnoceného přípravku, který obsahuje klinická i neklinická data týkající se daného přípravku. Tento dokument musí

a summary of the pharmacological and toxicological effects, (iii) a summary of information relating to its safety and efficacy in humans, and (iv) a description of possible risks and adverse reactions to be anticipated, and the precautions or special monitoring that the principal investigator should take.

1.10 "INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT" OR "ICSR"

A document that provides the most complete information related to an individual case at a certain point of time. For purposes of this Exhibit, an ICSR shall be defined to include Pregnancy Exposure Reports and Follow-up Reports (as those phrases are defined below). Unless otherwise specified in this Exhibit, each ICSR shall contain, at a minimum, the following information:

- Event reference number;
- Protocol name and number;
- Principal investigator contact information;
- Specific patient identifiers (e.g., initials, patient number, date of birth or age, or gender);
- The name of the suspect IMP;
- The date(s) and dosage(s) of exposure;
- Event;
- Date(s) of event;
- Country of event;
- "Serious" Criteria;
- Relationship/causality of IMP;
- Hospitalization history for the event;
- Event status/outcome;
- Relevant history (including diagnostics, laboratory values, radiographs, concomitant medications, and event treatment); and
- Narrative summary.

1.11 "SERIOUS ADVERSE EVENT" OR "SAE"

Any untoward medical occurrence that, at any dose:

- Results in death;
- Is life-threatening (provided, however, that the term 'life-threatening' refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event that hypothetically might have caused death, if it was more severe);

mimo jiné obsahovat: (i) popis léčivé látky a formulace, (ii) shrnutí farmakologických a toxikologických účinků, (iii) shrnutí informací týkajících se jeho bezpečnosti a účinnosti u člověka a (iv) popis možných rizik a nežádoucích účinků, které lze předpokládat, a preventivních opatření nebo zvláštního sledování, které by měl hlavní zkoušející uplatňovat.

1.10 „HLÁŠENÍ INDIVIDUÁLNÍCH BEZPEČNOSTNÍCH PŘÍPADŮ“ NEBOLI „ICSR“

Dokument, který obsahuje nejúplnější informace o individuálním případě v určitém okamžiku. Pro účely tohoto dodatku zahrnuje ICSR hlášení o expozici v těhotenství a hlášení z následného sledování (tak, jak je obojí definováno níže). Neení-li v tomto dodatku uvedeno jinak, musí každé hlášení ICSR obsahovat minimálně následující informace:

- referenční číslo příhody,
- název a číslo protokolu,
- kontaktní údaje hlavního zkoušejícího,
- identifikační údaje o konkrétním pacientovi (např. iniciály, číslo pacienta, datum narození nebo věk, případně pohlaví),
- název podezřelého IMP,
- datum (data) a dávka (dávky), které (kterým) byl pacient vystaven,
- příhoda,
- datum (data) příhody,
- země, v níž k příhodě došlo,
- „závažná“ kritéria,
- souvislost / kauzalita vzhledem k IMP,
- průběh hospitalizace v důsledku příhody,
- status / výsledek příhody,
- relevantní anamnéza (včetně diagnostiky, laboratorních hodnot, radiografií, souběžně užívaných léků a léčby příhody),
- slovní shrnutí.

1.11 „ZÁVAŽNÁ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA“ NEBOLI „SAE“

Jakákoliv nepříznivá zdravotní událost, která v libovolné dávce:

- vede k úmrtí,
- je život ohrožující (ovšem za předpokladu, že se výraz „život ohrožující“ vztahuje k příhodě, při níž byl subjekt vystaven riziku úmrtí v čase výskytu dané příhody, nevztahuje se k příhodě, která mohla hypoteticky způsobit úmrtí, pokud by byla závažnější),

- Requires inpatient hospitalization or the prolongation of existing hospitalization, unless the hospitalization is for routine treatment or monitoring of the studied indication;
- Results in persistent or significant disability or incapacity (i.e., a substantial disruption of a person's ability to conduct normal life functions; it does not refer to experiences of relatively minor medical significance such as uncomplicated headache, nausea, vomiting, diarrhea, influenza, and accidental trauma (e.g., sprained ankle) which may interfere with or prevent everyday life functions, but that do not constitute a substantial disruption);
- Is a congenital anomaly or birth defect; or
- Is a medically significant event (i.e., an event that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the subject or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. Examples of such events are invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions in a person who has never before had seizure activity, but that do not result in hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse).

1.12 "SERIOUS ADVERSE DRUG REACTION (SADR)"

A Serious Adverse Drug Reaction (SADR) is a Serious Adverse Event where the principal investigator determines there is a reasonable possibility of a causal relationship, based on facts and evidence, between the IMP and the AE.

1.13 "SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION" OR "SUSAR"

A Serious ADR that is Unexpected (as defined herein). For regulatory reporting purposes, an event of "Death, Cause Unknown" from the Study shall be processed as a SUSAR.

- vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo prodloužení stávající hospitalizace, pokud ovšem účelem dané hospitalizace není rutinní léčba nebo sledování hodnocené indikace,
- vede k přetrvávající nebo významné invaliditě nebo neschopnosti (tj. podstatnému narušení schopnosti člověka plnit normální funkce každodenního života; netýká se skutečností relativně menší zdravotní významnosti, jako je nekomplikovaná bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, chřipka a nahodilé poranění (např. podvrtnutý kotník), které mohou narušovat nebo znemožňovat plnění funkcí každodenního života, nepředstavují ale podstatné narušení),
- jedná se o vrozenou anomálii nebo vrozenou vadu nebo
- jedná se o příhodu významnou z lékařského hlediska (tj. příhodu, která nemusí být bezprostředně život ohrožující či vést k úmrtí nebo hospitalizaci, může ale subjekt ohrožovat nebo si může vyžadovat lékařský nebo chirurgický zákrok, aby se zabránilo některému z výsledků uvedených v definici výše. Jako příklady takových příhod lze uvést invazivní nebo maligní nádorové onemocnění, intenzivní léčbu na pohotovosti nebo doma z důvodu bronchospasmu při alergii, dyskrazie krve nebo křeče u člověka, který nikdy dříve nevykazoval záchvatovou aktivitu, které ale nevedou k hospitalizaci, případně vývoj lékové závislosti nebo zneužívání léčivého přípravku.

1.12 „ZÁVAŽNÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK (SADR)“

Závažný nežádoucí účinek (SADR) je závažná nežádoucí příhoda, u které hlavní zkoušející na základě faktů a důkazů stanoví, že existuje přiměřená možnost kauzální souvislosti mezi příslušným IMP a AE.

1.13 „PODEZŘENÍ NA NEOČEKÁVANÝ ZÁVAŽNÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK NEBOLI „SUSAR“

Závažný ADR, který je neočekávaný (jak je zde definováno). Pro účely hlášení regulačním orgánům se jako SUSAR zpracovává příhoda „úmrtí, příčina neznámá“ ze studie.

1.14 "STANDARD OPERATING PROCEDURE" OR "SOP"

Detailed written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

1.15 "UNEXPECTED"

The nature and severity of an event associated with a medicinal product, which is not consistent with the applicable reference safety information (e.g., IB or DCSI) for an unapproved investigational product administered under the protocol. An event that is more specific or more severe than the appropriate term in the reference document shall be regarded as 'unexpected'.

2. SAFETY DATABASE

Company will maintain the global safety database for the IMP. The parties shall maintain their respective safety data in validated computer systems that comply with Applicable Laws and shall code SAEs according to the MedDRA terminology. Sponsor will endeavor to use the same version of MedDRA as Company.

3. DATA COLLECTION AND PROCESSING

3.1 Collection of Adverse Event, Pregnancy and Lactation Reports

Sponsor shall be responsible for collecting all SAEs and Pregnancy and Lactation Exposure Reports arising out of the Study and it will exercise commercially reasonable due diligence to obtain follow-up information on incomplete SAE or Pregnancy and Lactation Exposure Reports. In the event that Company requires clarification or further information on individual SAE or Pregnancy and Lactation Exposure Reports originating from the Study, Company will not contact non-party investigators directly, but will route all such inquiries through Sponsor for forwarding to such investigator(s). Sponsor will be responsible to ensure such inquiries are completed and timely provided to Company.

3.2 Processing and Evaluation of Event Reports

Sponsor shall process and classify all SAEs and Pregnancy and Lactation Exposure Reports for the

1.14 „STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP“ NEBOLI „SOP“

Podrobné písemné pokyny k dosažení jednotnosti provádění určité funkce.

1.15 „NEOČEKÁVANÝ“

Charakter a závažnost příhody související s určitým léčivým přípravkem, které u neregistrovaného hodnoceného přípravku podávaného podle protokolu nejsou v souladu s platnými referenčními bezpečnostními informacemi (např. IB nebo DCSI). Příhoda, která je více specifická nebo závažnější než příslušný výraz v daném referenčním dokumentu, se považuje za „neočekávanou“.

2. BEZPEČNOSTNÍ DATABÁZE

Společnost bude udržovat globální bezpečnostní databázi pro daný IMP. Smluvní strany budou uchovávat svá příslušná bezpečnostní data ve validovaných počítačových systémech splňujících požadavky platných právních předpisů a budou SAE kódovat podle terminologie MedDRA. Zadavatel se vynasnaží používat stejnou verzi MedDRA jako společnost.

3. SBĚR A ZPRACOVÁNÍ DAT

3.1 Sběr hlášení nežádoucích příhod, těhotenství a kojení

Zadavatel bude zodpovídat za sběr všech SAE a hlášení těhotenství a expozice při kojení, která vyloučí ze studie, a při získávání informací ze sledování u neúplných SAE nebo hlášení těhotenství a expozice při kojení bude uplatňovat komerčně přiměřenou náležitou pečlivost. V případě, že Společnost bude požadovat objasnění nebo další informace ohledně jednotlivé SAE nebo hlášení těhotenství a expozice při kojení vyplývajících ze Studie, nebude přímo kontaktovat zkoušející, kteří nejsou smluvními stranami, nýbrž všechny takové požadavky bude směřovat přes Zadavatele, který je postoupí příslušným zkoušejícím. Za zajištění toho, aby byly dané požadavky splněny a včas předány Společnosti, bude zodpovídat Zadavatel.

3.2 Zpracování a vyhodnocení hlášení o příhodách

Zadavatel bude zpracovávat a klasifikovat všechny SAE a hlášení těhotenství a expozice při

Study according to the Study Protocol and Sponsor's applicable SOPs; provided, however, that to the extent the SOPs conflict with the Protocol in this regard, the terms of the Protocol shall control such processing and classification.

If there is any doubt whether information constitutes an SAE, Sponsor shall treat the information as an SAE and shall forward it to Company according to the timeframes provided in this Exhibit. Additionally, the seriousness status of the event shall be assessed according to the definitions found in this Exhibit.

Should the Company receive an event that does not include a causality assessment, the Company will assume positive causality.

3.3 Follow-Up Reports

Additional information should be sought on initial and/or follow-up SAE reports and Pregnancy and Lactation Exposure Reports with incomplete information. The information obtained from the report source should be sufficient to provide a true and comprehensive description and medical confirmation of the SAE or pregnancy or lactation exposure as it is understood at the time of follow-up. If available, follow-up information should include a summary of the relevant critical data found in medical records (e.g., discharge summaries, lot numbers, relevant laboratory and scan data, and autopsy reports as applicable).

Sponsor shall be responsible for obtaining follow-up information for the SAEs occurring in this Study (including attempts to obtain medical confirmation), and shall demonstrate diligence in attempting to obtain such information by, among other things, maintaining written records of such attempts.

Sponsor shall forward all follow-up information to Company within the same timeframes that it is required to provide initial reports, pursuant to the section regarding AE Data Provisions. The notification of subsequent follow-up information on the same case should reflect the same Sponsor's unique case number.

4. AE DATA PROVISION

Sponsor shall provide Company with all SUSARs and Pregnancy and Lactation Exposure Reports generated from the Study. To avoid misinterpretation, all SUSARs reports provided must clearly indicate the reported AE terms, seriousness criterion, reported

kojení týkající se dané Studie v souladu s Protokolem studie a platnými SOP Zadavatele, ovšem za předpokladu, že v míře, v jaké jsou dané SOP v tomto ohledu s Protokolem v rozporu, je pro takové zpracování a klasifikaci určující Protokol.

Pokud vzniknou pochybnosti o tom, zda určitá informace představuje SAE, bude Zadavatel s danou informací zacházet jako se SAE a předá ji Společnosti v souladu s časovými lhůtami uvedenými v tomto Dodatku. Závažnost příhody se bude dodatečně posuzovat podle definic uvedených v tomto Dodatku.

Pokud Společnost obdrží informaci o příhodě, jejíž součástí nebude posouzení kauzality, bude Společnost předpokládat kladnou kauzalitu.

3.3 Následná hlášení

K počátečním a/nebo následným hlášením SAE a hlášením těhotenství a expozice při kojení, která obsahují neúplné informace, je třeba dohledávat další informace. Informace získané od zdroje hlášení by měly být dostatečné na to, aby poskytly pravdivý a vyčerpávající popis a lékařské potvrzení SAE nebo těhotenství nebo expozice při kojení tak, jak je dané hlášení chápáno v čase následného sledování. Součástí následných informací, jsou-li k dispozici, by mělo být shrnutí relevantních kritických dat uvedených ve zdravotnické dokumentaci (např. souhrn při propuštění, čísla šarží, relevantní laboratorní data a skeny, dále pitevní zprávy podle vhodnosti).

Za získání následných informací k SAE, k nimž v této Studii dojde, zodpovídá Zadavatel (včetně pokusů o získání lékařského potvrzení), který rovněž prokáže pečlivost ve snaze takové informace získat, mimo jiné udržováním písemných záznamů o příslušných pokusech.

Zadavatel předá veškeré následné informace Společnosti během stejných časových lhůt, které jsou požadovány pro poskytnutí počátečních hlášení v souladu s odstavcem o poskytování dat o AE. Součástí sdělení navazujících následných informací ke stejnému případu má být stejné jedinečné číslo případu Zadavatele.

4. POSKYTOVÁNÍ DAT O AE

Zadavatel bude Společnosti předávat všechny SUSAR a hlášení těhotenství a expozice při kojení, která ze Studie vzejdou. Aby se zabránilo nesprávnému výkladu: ve všech předaných hlášeních SUSAR musí být jasně uveden popis

assessment of causality and Sponsor assessment of causality (if different). All SUSARs will also have a causality statement(s) as defined by Sponsor's SOPs. Sponsor shall use CIOMS or MedWatch (or equivalent) forms to communicate ICSRs to Company. All ICSRs and related information (source documents or electronic file, Medwatch or CIOMS forms) shall have a Sponsor's unique case number allocated to it and it shall be clearly marked as an initial or follow-up report when forwarded to Company. In addition, Sponsor's initial received date, the Company internal study reference number, and the name of the IMP shall be clearly identified on the reports. Company shall supply Sponsor with an appropriate "cover sheet" that is to be fully completed and accompany all ICSRs transmitted to Company by e-mail or facsimile.

ICSRs will be transmitted by Sponsor either via E2B or by facsimile or email by following the procedure described hereunder. Notwithstanding the foregoing, if Sponsor is not submitting the foregoing reports via E2B, it shall submit them by facsimile unless Sponsor has established a secured transmission method (such as a virtual private network) that enables it to transmit such e-mail communications to Company in a secured environment.

Company shall have the right to periodically reconcile ICSRs generated during the course of the Study, and Sponsor will support such reconciliation in good faith. Further, Sponsor shall support reconciliation of all ICSRs at the end of the Study at a minimum.

Should Sponsor receive a report where the event is related ONLY to Company's marketed product(s) that are not the designated drug being studied, then Sponsor will *report this case to the competent authority in the Member State where the reaction occurred or to the Company, but not to both to avoid duplicate reporting.*

a. SUSARs

When Sponsor receives a SUSAR, it shall transmit the final CIOMS report of that event to Company within **twenty four (24) hours** of submitting that report to the applicable regulatory authority.

hlášené AE, kritérium závažnosti, hlášené posouzení kauzality a Zadavatelovo posouzení kauzality (pokud se liší). U všech SUSAR bude (budou) také prohlášení o kauzalitě dle definice v SOP Zadavatele.

Zadavatel bude při sdělování ICSR Společnosti používat formuláře CIOMS nebo MedWatch (nebo ekvivalentní). Ke všem ICSR a souvisejícím informacím (zdrojové dokumenty nebo elektronický soubor, formuláře Medwatch nebo CIOMS) bude přiřazeno jedinečné číslo případu Zadavatele a příslušné informace budou při jejich předání Společnosti jasně označeny jako počáteční nebo následné hlášení. Dále bude na hlášeních jasně uvedeno počáteční datum obdržení Zadavatelem, interní referenční číslo Studie Společnosti a název IMP. Společnost Zadavateli dodá příslušný „průvodní list“, který bude třeba kompletně vyplnit a přiložit jej ke všem ICSR předávaným Společnosti e-mailem nebo faxem.

ICSR bude Zadavatel předávat buď prostřednictvím E2B, nebo faxem či e-mailem, a to dle níže popsaného postupu. Nehledě na výše uvedené platí, že pokud Zadavatel zmiňovaná hlášení nebude předávat prostřednictvím E2B, budou tato předána faxem, pakliže Zadavatel nezavedl metodu zabezpečeného přenosu (například přes virtuální privátní síť), která umožňuje předání příslušných e-mailových zpráv Společnosti v zabezpečeném prostředí.

Společnost má právo periodicky provádět rekongiliaci hlášení ICSR vytvořených v průběhu Studie a Zadavatel zajistí pro dané slad'ování podporu v dobré víře. Dále Zadavatel zajistí podporu pro slad'ování všech hlášení ICSR, minimálně na konci Studie.

Pokud Zadavatel obdrží hlášení, kdy se daná příhoda týká POUZE přípravků, jež Společnost dodává na trh, které ale nepředstavují hodnocený přípravek, *ohlásí Zadavatel tento případ buď příslušnému úřadu v členském státě, kde k účinku došlo, nebo Společnosti, nikoliv ale úřadu a Společnosti zároveň, aby se zamezilo duplicitnímu hlášení.*

a. SUSAR

Když Zadavatel obdrží zprávu o SUSAR, předá finální hlášení CIOMS o dané příhodě Společnosti do **dvaceti čtyř (24) hodin** od předání dané zprávy příslušnému regulačnímu úřadu.

b. Pregnancy Exposure Reports and Lactation Reports

Sponsor shall inform Company of any pregnancy occurring and/or existing during exposure to the IMP and potential infant exposure within **ten (10) calendar days** of Sponsor awareness. Company may in accordance with local data privacy laws request the Subject's physician's contact information in order to follow-up the pregnancy until birth outcome.

Sponsor shall provide Company with all reasonably requested information (within the timeframe requested by Company) to enable Company to evaluate and submit complete single case and aggregate safety reports to regulatory agencies according to regulatory reporting requirements, and otherwise comply with Applicable Law.

c. Electronic Data Exchange (ICH E2B)

When technically and operationally feasible, electronic data exchange using the ICH E2B Guidance and using MI/M2 Standards shall be implemented by Sponsor as soon as it is able to transmit and receive safety data by that means. Until such time, the parties shall exchange between themselves all defined safety data, by facsimile or e-mail. Notwithstanding anything else in this Exhibit to the contrary, as soon as it becomes apparent to either party that an average of more than five hundred (500) individual fax transmissions will be generated from the Study each year, Company may request Sponsor to immediately take all necessary steps to ensure that it can begin transmitting and receiving safety data via ICH E2B Guidance at the earliest opportunity, if it is not already doing so at that time.

5. REGULATORY REPORTING AND INVESTIGATOR NOTIFICATION

Sponsor shall be solely responsible for submitting all required reports from the Study to regulatory authorities, to which Sponsor has regulatory reporting responsibilities for the Study, according to Applicable Laws. Additionally, Sponsor is responsible for notifying its investigators, ethics committees, investigational review boards, and health authorities

b. Hlášení těhotenství a expozice při kojení

Zadavatel bude Společnost informovat o případném těhotenství, vzniklém a/nebo probíhajícím během expozice IMP, a o potenciální expozici kojence do **deseti (10) kalendářních dnů** od okamžiku, kdy se o této skutečnosti dozví. V souladu s místními zákony o ochraně osobních údajů si může Společnost vyžádat kontaktní údaje lékaře Subjektu za účelem sledování těhotenství až do výsledku porodu.

Zadavatel poskytne Společnosti všechny přiměřeně požadované informace (do časové lhůty požadované Společností), aby mohla Společnost vyhodnotit a podat kompletní zprávu o daném jednotlivém případě a souhrnné bezpečnostní zprávy regulačním orgánům dle požadavků na hlášení regulačním orgánům a jinak splnit požadavky platných zákonů.

c. Výměna elektronických dat (ICH E2B)

Bude-li to technicky a provozně realizovatelné, zavede Zadavatel výměnu elektronických dat s využitím pokynu ICH E2B a na základě standardů MI/M2 ihned, jakmile bude schopen pomocí daných prostředků předávat a přijímat bezpečnostní data. Do této doby si budou smluvní strany vyměňovat mezi sebou všechna definovaná bezpečnostní data faxem nebo e-mailem. Nehledě na jakoukoliv jinou formulaci v tomto Dodatku, která by byla s výše uvedeným v rozporu, platí, že jakmile bude kterékoliv smluvní straně zřejmé, že ze Studie každoročně vzejde více než pět set (500) jednotlivých faxových přenosů, může Společnost od Zadavatele požadovat, aby ihned podnikl všechny nezbytné kroky k zajištění toho, aby mohl při nejbližší příležitosti začít předávat a přijímat bezpečnostní data dle pokynu ICH E2B, pokud tak již nebude v dané době činit.

5. HLÁŠENÍ REGULAČNÍM ORGÁNŮM A OZNÁMENÍ ZKOUŠEJÍCÍM

Za podávání všech požadovaných zpráv ze Studie regulačním úřadům, vůči nimž má Zadavatel povinnost hlášení pro účely Studie v souladu s platnými právními předpisy, zodpovídá výhradně Zadavatel. Dále Zadavatel zodpovídá za to, že bude svým zkoušejícím, etickým komisím, institucionálním hodnotícím komisím a zdravotním úřadům oznamovat

of all expedited safety submissions for the Study according to local regulations.

6. PHARMACOVIGILANCE

6.1 Regulatory Authority Safety Queries

Sponsor shall inform Company's regulatory representative, of any and all regulatory authority safety queries that involve the IMP and require a written response (hereinafter, "**Regulatory Safety Query(ies)**"), within **four (4) calendar days** of receiving such queries.

The party receiving a Regulatory Safety Query shall be responsible for responding to it (hereinafter, the "**Responding Party**"). Notwithstanding that, each party shall provide reasonable assistance and any safety data in its possession to the Responding Party as requested to do so. Sponsor shall provide a copy of its draft response to Company for review and comment. Comments to that draft response shall be provided as soon as reasonable given the context of the response deadline imposed by the regulatory authority or requestor or, if not explicitly stated, the expectations for response deadline interpreted by Sponsor.

6.2 Specific Safety Measures

The Sponsor shall notify the Company within **five (5) business days**, of any actions relating to safety of the IMP taken either by the Sponsor or by a designated regulatory authority for their respective studies (such as, for example, changes to a Study conduct, a restriction on distribution or clinical holds). If specific safety actions are needed, each party shall advise and coordinate the implementation of such actions. The Company shall notify the Sponsor upon completion of a specific safety measure, as appropriate.

7. PREPARATION AND SUBMISSION OF AGGREGATE REPORTS

7.1 Periodic Reports

Sponsor shall prepare and send to the Company any and all periodic safety reports required for the Study

všechna bezpečnostní podání podléhající hlášení dle legislativy pro účely Studie v souladu s místními předpisy.

6. FARMAKOVIGILANCE

6.1 Dotazy regulačních úřadů ohledně bezpečnosti

Zadavatel bude Zástupce Společnosti pro regulační záležitosti informovat o všech dotazech regulačních úřadů ohledně bezpečnosti, které se budou týkat IMP a budou vyžadovat písemnou odpověď (dále jen „**dotazy regulačních úřadů ohledně bezpečnosti**“), do **čtyř (4) kalendářních dnů** od jejich obdržení.

Za reagování na dotaz regulačního úřadu ohledně bezpečnosti bude zodpovídat smluvní strana, která tento dotaz obdržela (dále jen „**reagující smluvní strana**“). Nehledě na výše uvedené poskytne každá ze smluvních stran přiměřenou pomoc a případná bezpečnostní data, která bude mít v držení, reagující smluvní straně tak, jak o to bude požádána. Zadavatel předá kopii návrhu odpovědi Společnosti k posouzení a opoznámkování. Poznámky k návrhu odpovědi budou poskytnuty co nejdříve, jak to bude přiměřeně možné v souvislosti s termínem pro dodání odpovědi uloženým regulačním úřadem nebo žádající stranou nebo, nebude-li tento termín výslovně uveden, podle očekávání ohledně termínu pro odpověď tak, jak si jej vyloží Zadavatel.

6.2 Specifická bezpečnostní opatření

Zadavatel společnosti oznámí do **pěti (5) pracovních dnů** případné kroky týkající se bezpečnosti IMP, které podnikne buď on sám, nebo určený regulační úřad, v souvislosti s jeho příslušnými studiemi (jde například o změny provádění studie, omezení distribuce nebo zadržení klinických zásob). Pokud budou potřebné specifické bezpečnostní kroky, každá smluvní strana na ně upozorní a bude koordinovat jejich zavedení. Společnost oznámí zadavateli dokončení specifického bezpečnostního opatření, podle vhodnosti.

7. ZPRACOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ SOUHRNNÝCH HLÁŠENÍ

7.1 Periodická hlášení

Zadavatel bude zpracovávat a zasílat Společnosti veškerá periodická bezpečnostní hlášení

by Applicable Law. Additionally, Sponsor shall submit all such reports to clinical trial investigators, regulatory authorities, and ethics committees (hereinafter, "**Required Recipients**") as is required by Applicable Law. Sponsor will provide Company with a final submission copy of each such report upon its submission to Required Recipients.

In the event that Sponsor is not required by Applicable Law to submit a periodic report for the Study in a given calendar year, Sponsor nonetheless shall prepare, and submit to Company by the end of that calendar year, an annual safety update for the Study that would contain all of the information customarily contained in a periodic report, including but not limited to all SAEs, events of interest, *ad hoc* reports following safety signals that have impacted Study conduct, and other such safety information.

Upon request, Sponsor shall provide Company with any and all information in its possession that Company deems to be reasonably necessary for Company's preparation of a periodic report concerning the IMP in compliance with its own regulatory reporting obligations.

7.2 Final Clinical Study Report

Sponsor shall provide Company with a final submission copy of the final clinical Study Report no later than **one (1) calendar year** after Study completion. The report shall include all AEs generated by the Study, irrespective of whether the AEs are serious or non-serious, and a causality assessment for each AE, regardless of whether the AE is related to the IMP.

8. UNBLINDING

Where Study is a blinded study, treatment assignment for SUSARs will be unblinded at the time of regulatory reporting except in countries/regions where unblinding is not permitted. If treatment assignment is provided to a regulatory agency for SUSAR reporting, the treatment assignment will also be disclosed to Company. Otherwise, Sponsor shall be solely responsible for determining whether to open (break) the code for any specific Study Subject. The principal investigator may also unblind an individual Subject if this is considered necessary to materially alter the management of an AE. When the Study has

požadovaná pro účely Studie podle platných zákonů. Dále bude Zadavatel předávat všechna taková hlášení zkoušejícím podílejícím se na Studii, regulačním úřadům a etickým komisím (dále jen „**vyžadování příjemci**“) tak, jak je požadováno podle platných zákonů. Zadavatel předá Společnosti kopii finálního podání každého daného hlášení poté, až dané hlášení předá vyžadovaným příjemcům.

V případě, že podle platných zákonů není Zadavatel v daném kalendářním roce povinen podávat ke Studii periodické hlášení, do konce daného kalendářního roku i přesto zpracuje a Společnosti předá výroční bezpečnostní aktualizaci ke Studii, která bude obsahovat všechny informace obvykle obsažené v periodickém hlášení, mimo jiné včetně všech SAE, příhod, jež jsou předmětem zájmu, *ad hoc* hlášení na základě bezpečnostních signálů, které měly dopad na provádění Studie, a všech dalších takových bezpečnostních informací.

Na vyžádání poskytne Zadavatel společnosti veškeré informace, které bude mít v držení a které bude Společnost považovat za přiměřeně nezbytné k tomu, aby mohla zpracovat periodické hlášení o IMP v souladu se svými vlastními povinnostmi na podávání hlášení regulačním orgánům.

7.2 Závěrečná zpráva o klinické studii

Zadavatel poskytne Společnosti kopii finálního podání závěrečné zprávy o klinické studii, a to nejpozději do **jednoho (1) kalendářního roku** od dokončení Studie. Tato zpráva bude obsahovat všechny AE vzniklé v rámci Studie, bez ohledu na to, zda se jedná o závažné nebo nezávažné AE, a dále posouzení kauzality ke každé AE, bez ohledu na to, zda se daná AE týká IMP, či nikoliv.

8. ODSLEPENÍ

Pokud se jedná o zaslepenou studii, v okamžiku hlášení regulačním orgánům bude při SUSAR odslepena přiřazená léčba, pokud se nejedná o země / regiony, kde odslepení není povoleno. Pokud bude při hlášení SUSAR regulačnímu orgánu sdělena informace o přiřazení léčby, bude tato informace rovněž předána Společnosti. V opačném případě zodpovídá za určení toho, zda se u konkrétního Subjektu Studie má odhalit kód, výhradně Zadavatel. Odslepení může u jednotlivého Subjektu provést také hlavní zkoušející, bude-li to považováno za

ended and unblinding has occurred, Sponsor shall provide Company with a list of all AEs with the associated treatment assignment at the time of submission of the clinical study report.

9. LABELING REVISIONS

Company will be responsible for maintaining and updating the Investigator's Brochure applicable to the IMP. Sponsor shall provide Company with any and all safety information from the Study that Company deems necessary for maintaining and updating those documents. Company will provide Sponsor with updated versions of each document in a timely manner.

10. SAFETY MISCELLANEOUS

a. Audits

In addition to any audit rights under the Agreement and at no additional cost to Company, Company may audit Sponsor's compliance with this Exhibit (which includes the right to review Sponsor's applicable SOPs) upon reasonable advance written notice and during normal business hours, but in any event not less than **thirty (30) days** written notice. Sponsor agrees to cooperate in a reasonable manner and in good faith regarding such audits. The parties shall agree in good faith on a date for the audit at least thirty (30) days prior to the audit. If the parties are unable to agree upon a date for the audit, then Company may unilaterally set a date for the audit to occur, provided that Company provides at least **thirty (30) days** advance notice of such date in writing. Audits shall be conducted no more than once per year unless otherwise expressly agreed in writing by the parties. Each party shall bear its own costs associated with the audit(s).

b. Amendments

The parties agree to review this Exhibit periodically to ensure compliance with new or amended laws, or to address any other circumstances that may necessitate such review; provided, however, that no subsequent alteration, amendment, change or addition to this Exhibit shall be binding upon the parties unless mutually agreed upon in writing

nezbytné pro podstatnou změnu managementu určité AE. Až bude Studie ukončena a došlo-li k odslepení, poskytne Zadavatel Společnosti v okamžiku podávání zprávy o klinické studii seznam všech AE s příslušným přiřazením léčby.

9. REVIZE INFORMACÍ

Za udržování a aktualizaci Souboru informací pro zkoušejícího týkajícího se IMP zodpovídá Společnost. Zadavatel bude Společnosti předávat veškeré bezpečnostní informace ze Studie, které bude Společnost považovat za nezbytné pro účely udržování a aktualizace zmíněných dokumentů. Společnost bude Zadavateli včasným způsobem poskytovat aktualizované verze každého dokumentu.

10. BEZPEČNOST – RŮZNÉ

a. Audity

Kromě jakýchkoliv práv na audit podle Smlouvy, a aniž by tím Společnosti vznikly nějaké náklady navíc, může Společnost provést audit toho, jak Zadavatel plní požadavky podle tohoto Dodatku (což zahrnuje právo na kontrolu příslušných SOP Zadavatele), a to na základě písemného oznámení podaného s přiměřeným časovým předstihem a během normální pracovní doby, v každém případě ale na základě písemného oznámení nejméně **třicet (30) dnů předem**. Zadavatel souhlasí s tím, že bude přiměřeně a v dobré víře spolupracovat při takových auditech. Smluvní strany se v dobré víře dohodnou na datu auditu nejméně třicet (30) dnů před jeho konáním. Pokud se smluvní strany nebudou schopny na datu auditu dohodnout, může Společnost datum auditu stanovit jednostranně, za předpokladu, že toto datum písemně oznámí nejméně **třicet (30) dnů předem**. Audity se budou provádět nejvýše jednou ročně, pokud nebude mezi smluvními stranami výslovně písemně dohodnuto jinak. Každá smluvní strana nese své vlastní náklady spojené s danými audity.

b. Doplnování

Smluvní strany se dohodly, že budou tento Dodatek periodicky kontrolovat, aby byl zajištěn soulad s požadavky nových nebo upravených zákonů, případně za účelem řešení jakýchkoliv jiných okolností, které si mohou takovou kontrolu vyžadovat, ovšem za předpokladu, že žádná následná úprava, doplnění, změna nebo přídavek k tomuto dodatku nebudou pro smluvní

pursuant to the Amendment section of the Agreement.

c. Conflicts

To the extent there are any conflicts between the Agreement, Protocol, and this Exhibit with respect to the responsibilities concerning the procedures and timeframes for compliance with the Applicable Laws governing expedited regulatory reporting, safety data exchange, and pharmacovigilance related to the Study, this Exhibit shall control.

d. Reporting and Contact Addresses

All transfer of safety information to Company will be made through the designated contact fax or email address listed below, which may be updated by written notice from Company from time to time as required and as becomes necessary.

If Study is in the United States or is a multi-country Study, please use the following for the transfer of safety information:

Fax: 888-814-8653 (toll-free, US)
805-480-9205 (toll)
E-mail: svc-ags-in-us@amgen.com

Otherwise, for a single country Study outside the United States, Company will provide under separate cover the designate contact information.

strany závazné, pokud nebudou vzájemně písemně dohodnuty v souladu s článkem o doplňování ve smlouvě.

c. Rozpory

Pokud vzniknou nějaké rozpory mezi Smlouvou, Protokolem a tímto Dodatkem ohledně povinností týkajících se postupů a časových lhůt pro plnění požadavků platných právních předpisů upravujících urychlené hlášení regulačním orgánům, výměnu bezpečnostních dat a farmakovigilanci v souvislosti se Studii, má přednost tento Dodatek.

d. Adresy pro hlášení a kontaktní adresy

Veškeré předávání bezpečnostních informací Společnosti bude probíhat s využitím určených kontaktních údajů – faxového čísla nebo e-mailové adresy – jak je uvedeno níže, které může společnost čas od času aktualizovat prostřednictvím písemného oznámení tak, jak to bude požadováno a jak to bude potřeba.

Pokud Studie probíhá v USA nebo pokud se jedná o studii prováděnou ve více zemích, použijte pro předávání bezpečnostních informací následující údaje:

Fax: 888-814-8653 (bezplatné číslo, USA)
805-480-9205 (s poplatkem)
e-mail: svc-ags-in-us@amgen.com

Pro Studii probíhající v jedné zemi mimo USA poskytne Společnost určené kontaktní údaje samostatně.

**SCHEDULE A
COMPENSATION**

EXHIBIT – STUDY DRUG/ Příloha – Hodnocený přípravek

<p>Company will supply the Study Drug for the purposes only of the Study at no cost, up to a maximum quantity of XXXXXXXXXXXX vials of Blinatumomab (38.5mcg) and XXXXXXXXXXXX vials of IVSS (10ml per vial) which quantity corresponds to the quantity of the Study Drug required in order to conduct the Study in accordance with the Protocol.</p> <p>The Study Drug will be supplied as clinical trials material and will be labeled in accordance with Annex 13 requirements. The Sponsor shall provide the following to Company:</p> <ul style="list-style-type: none">- All information required by Annex 13 (including the Sponsor's EUDRACT) to label the material and the packaging a minimum of sixteen (16) weeks before the Sponsor plans to commence enrolment to the Study.- Form of shipment (bulk shipments or site by site shipments) shall be communicated a minimum of two (2) months prior to the start of the Study.- If Sponsor plans to use a third party vendor to manage the inventory, Company shall be informed at least two (2) months before the start of the Study. <p>If Company decides to recall the Study Drug, the Sponsor will be responsible for having processes in place to ensure prompt collection of all unused Study Drug and quarantine until proper destruction at Company's cost. At the close of the Study, any quantities of the Study Drug which remain unused will be, at Company's option and cost, returned to Company or destroyed; and a confirmation of Study Drug reconciliation and/or destruction of remaining Study Drug will be provided to Company.</p> <p>Company confirms that it is prepared to provide to the Sponsor information concerning the Study Drug subject to such information being treated as confidential (pursuant to the Confidentiality provisions in the Agreement).</p>	<p>Společnost poskytne Hodnocený přípravek pouze pro účely Studie a to až do maximálního množství XXXXXXXXXXXX vialek Blinatumomabu (38.5MCG) a XXXXXXXXXXXX vialek IVSS (10ml v jedné vialce), což odpovídá množství Hodnoceného přípravku, jež je potřebné k provedení Studie v souladu s Protokolem.</p> <p>Hodnocený přípravek bude dodán jako materiál klinických studií a bude označen v souladu s požadavky doplňku 13 (GMP). Zadavatel poskytne Společnosti následující:</p> <ul style="list-style-type: none">- Všechny informace požadované v doplňku 13 (včetně EUDRACT Zadavatele) k označení materiálu a k zabalení a to minimálně šestnáct (16) týdnů před plánovaným zahájením Studie.- Forma zásilky (hromadná zásilka určená pro všechna centra, nebo individuální zásilka pro každé centrum zvlášť) nejméně dva (2) měsíce před zahájením Studie.- V případě, že Zadavatel plánuje použít třetí stranu jako dodavatele ke správě inventáře, informuje o tomto Společnost nejméně dva (2) měsíce před zahájením Studie. <p>Pokud se Společnost rozhodne stáhnout Hodnocený přípravek, bude Zadavatel odpovědný za zavedení procesů, kterými zajistí okamžité shromáždění veškerého nepoužitého Hodnoceného přípravku a zajistí jeho destrukci na náklady Společnosti. Na konci Studie bude veškerý Hodnocený přípravek, který zůstává nepoužitý, vrácen Společnosti nebo zničen; a Společnosti bude dodána evidence Hodnoceného přípravku, přehled o zničeném nebo zůstávajícím Hodnoceném přípravku.</p> <p>Společnost potvrzuje, že je připravena poskytnout Zadavateli informace týkající se Hodnoceného přípravku, s tím, že jsou tyto informace považovány za důvěrné (a vztahují se na ně ustanovení o důvěrnosti této Smlouvy).</p>
--	---