



Referral Service Agreement for Clinical Trial CBC2018-1	Smlouva o zprostředkování kontaktu pro klinické zkoušení CBC2018-1
hereinafter referred to as the " Agreement " concluded by and between	dále označována jako "Smlouva" upravuje vztah mezi
SanaClis, s.r.o. , a contract research organization (hereinafter referred as " CRO "), having its registered place of business at Stare Grunty 130, 841 04 Bratislava, Slovak Republic.	SanaClis s.r.o. , smluvní výzkumná organizace, se sídlem Staré Grunty 130, 841 04 Bratislava, Slovenská republika (dále jen " CRO ")
and	a
Albertinum, Specialized Medical Institute, Zamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Zamberk, Czech Republic Represented: Ing. Rudolf Bulicek, director Registered by the Municipal Court in Hradec Kralove, section Pr, File 712 ID No: 00196096 VAT No: CZ00196096 (hereinafter referred to as " Referral Site ")	Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Žamberk, Česká republika Zastoupený: Ing. Rudolfem Bulíčkem , ředitelem Zapsaný u Krajského soudu v Hradci Králové, vložka Pr, oddíl 712 IČ: 00196096, DIČ: CZ00196096 (dále jen „ Doporučující centrum “)
and	a
Maria Michalovicova, MD, senior consultant, Dep. of Pneumonology and Phthisiology, Albertinum, Specialized Medical Institute, Zamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Zamberk, Czech Republic (hereinafter referred to as " Referral Doctor ")	MUDr. Mária Michalovičová, primář, odd. pneumologie a ftizeologie, na Albertinum, Odborný léčebný ústav, Žamberk, Za kopečkem 353, 564 01 Žamberk (dále jen „Doporučující lékař“)
CRO and Referral Site and Referral Doctor (hereinafter jointly referred to as " Parties ")	CRO a Doporučující centrum a Doporučující lékař (dále uváděny jako " Strany ")
1. Subject of the Agreement	1. Předmět smlouvy
1.1 This Agreement shall govern the performance of identification and referral of patients with diagnosis non-squamous non-small cell lung cancer stage IV in accordance with basic trial inclusion and exclusion criteria, communication to patients the possibility to participate in the trial and to provide contact details of Investigators participating in the trial (" Services ") directed by:	1.1 Tato smlouva zakotvuje zprostředkování kontaktů na pacienty s diagnózou nesquamózní nemalobuněčný karcinom plic ve stádiu IV. v souladu se základními kritérii pro zařazení a kritérii pro vyřazení do a z klinického zkoušení a zprostředkování kontaktu na zkoušející ve studii (" Služby ") vedeném:
Mojmir Randula, MD, MultiScan, s.r.o., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice (" Investigator ") (hereinafter referred as " Investigator ")	Mojmír Randula, MD, MultiScan, s.r.o., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice (" Zkoušející ") (dále jenom " Zkoušející ")
Hereby, CRO commissions the Referral site with the performance of the abovementioned Services which shall be performed at the Albertinum, Specialized Medical Institute, Zamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Zamberk, Czech Republic.	CRO pověřuje tímto zajistit výše uvedené služby v zařízení Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Žamberk, Česká republika.
1.2 The Services shall be conducted by Referral site in accordance with the conditions set forth in	1.2 Služby budou prováděny zaměstnanci uvedeného centra v souladu s podmínkami

*SanaClis SF-C-CTA/SK/Agreement for outsourced parties for the site, V.1, Date 09 August 2019;
Adapted for CBC2018-1, V.1 on 09Jan2020; adapted for CZ Referral Site on 30Oct2020*

<p>the work plan attached hereto as Appendix 1 (the Work Plan). The Parties may update and amend the Work Plan from time to time by mutual written agreement.</p>	<p>předloženými v plánu práce, který tvoří Přílohu 1. ("Plán práce"). Strany mohou aktualizovat a upravovat Plán práce průběžně na základě vzájemného písemného souhlasu.</p>
<p>1.3 The rendering of Services shall begin immediately after execution of this Agreement and shall cease upon receipt and written approval of all results of rendered Services as specified in Article 1.1. ("Results") by CRO pursuant to Article 2. below.</p>	<p>1.3 Poskytování služeb začne okamžitě po podpisu této smlouvy a skončí na základě potvrzení a písemného souhlasu CRO, dle odstavce 2., po obdržení všech výsledků poskytnutých Služeb, jak je uvedeno v odstavci 1.1 ("Výsledky") podle níže uvedeného článku 2.</p>
<p>2. Obligations</p>	<p>2. Povinnosti</p>
<p>2.1 Referral Site shall provide to patient minimal necessary information about the Trial and contact details of the Investigators. Referral Site shall provide to the Investigators information about a potential in accordance with the conditions and timelines set forth under this Agreement including the Work Plan attached hereto as Appendix 1. Upon written request of Investigator or CRO, Referent Doctor shall make any reasonable modifications in Services and/or Results within one (1) week after receipt of Investigator's or CRO's written request.</p>	<p>2.1 Pověření zaměstnanci doporučujícího centra poskytnou pacientovi minimálně nutné základní informace o zkoušení a zprostředkují kontakty na příslušná centra. Zkoušejícím poskytnou informace o potenciálně vhodném pacientovi, a to v souladu s podmínkami a harmonogramem uvedenými ve Smlouvě, stejně jako v Plánu práce, který je součástí Smlouvy jako Příloha 1. Na základě písemného požadavku zkoušející, nebo CRO, Doporučující lékař doplní informace o pacientovi ve lhůtě (1) jednoho týdne po obdržení písemných požadavků od zkoušejícího nebo CRO.</p>
<p>2 Payment of Fees/Remuneration</p>	<p>3. Platební podmínky</p>
<p>3.1 Financial reimbursement of Referral Site for the Services rendered within the scope of this Agreement shall be made by CRO as set forth in the payment schedule in Appendix 2 hereto (the "Payment Schedule").</p>	<p>3.1 Finanční odměna pro doporučující centrum za provedené služby dohodnuté v rámci rozsahu této Smlouvy, bude vyplacena prostřednictvím CRO podle platebního kalendáře v Příloze 2 („Platební kalendář“).</p>
<p>3.2 It has been agreed by the Parties that payments will be made quarterly per year based on performed tasks, confirmed by the Investigator, to a bank account designated by Referral Site in Appendix 2. Referral Site agrees, that the payment includes all applicable taxes which have to be paid in accordance with actual legislation.</p>	<p>3.2 Strany se dohodly, že platby budou prováděny čtvrtletně na základě provedených výkonů, potvrzených Zkoušejícím, na bankovní účet Doporučujícího centra, jak je uvedeno v Příloze 2. Doporučující centrum souhlasí, že platby budou zahrnovat všechny příslušné daně, které musí být uhrazeny v souladu s platnou legislativou .</p>
<p>4. Confidentiality</p>	<p>4. Důvěrné informace</p>
<p>4.1 Referral Site is obliged keep all data, material, substances and all other information obtained from CRO and/or generated under the Services rendered (collectively referred to as the "Confidential Information") confidential and shall not:</p>	<p>4.1 Doporučující centrum je povinno uchovávat všechny údaje a všechny ostatní informace obdržené od CRO a / nebo vytvořené během provádění Služeb (pod souhrnným názvem "Důvěrné informace") a nesmí:</p>
<p>a) disclose Confidential Information to any third party without prior written consent of CRO, or</p>	<p>a) poskytnout Důvěrné informace žádné třetí straně bez předchozího písemného souhlasu CRO, nebo</p>

a) use Confidential Information for any purpose other than the Parties agreed on herein.	b) použít Důvěrné informace pro jiný, než Stranami dohodnutý účel
4.2 The obligations set forth above in this Article shall survive the expiry or termination of this Agreement and shall remain in full force and effect until the Confidential Information gets into the public.	4.2 Povinnosti uvedené výše v tomto odstavci zůstávají v platnosti a jsou účinné i po vypršení resp. ukončení této smlouvy dokud Důvěrné informace nebudou zveřejněny.
5. Intellectual Property and Patent rights and Personal Data	5. Duševní vlastnictví a patentová práva a Osobní údaje
All projects, data, documents, information, experiences, patent rights, reports, copyrights and inventions resulting from the Trial are exclusively owned by CRO.	Všechny projekty, údaje, dokumenty, informace, zkušenosti, patentová práva, zprávy, vlastnická práva a vynálezy vyplývající ze studie jsou výlučným vlastnictvím CRO.
CRO and Referral Site are obliged to observe and respect during the Examinations and also after its completion relevant legal regulations governing the protection of personal data and information on personal circumstances of the Study Subjects enrolled in the clinical study, in particular, but not exclusively, Regulation of the European parliament and of the council on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46EC (General Data Protection Regulation) (hereinafter referred to as the "Regulation") and Act no. 110/2019 Coll. on Personal Data Processing and on Amendments to Certain Laws, as amended (hereinafter referred to as the "Personal Data Processing Act").	CRO i doporučující centrum jsou povinni v průběhu trvání smlouvy i po jejím skončení dodržovat a dbát na příslušné právní předpisy na ochranu osobních údajů a informací o osobních poměrech Subjektů hodnocení zařazených do studie, zejména, ale ne výlučně Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně z dubna 2016 o ochraně fyzických osob při zpracovávání osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů, kterým se zrušuje směrnice 95/46 / ES (obecné nařízení o ochraně údajů) (dále jen "nařízení") a zákonem č. 110/2019 Sb. o zpracování osobních údajů a o změně některých zákonů ve znění pozdějších předpisů (dále jen "Zákon o zpracování osobních údajů").
6. Publications	6. Publikace
6.1 It is understood and agreed that any and all information, data or discoveries resulting from, generated or developed by the Services or Results are the property of CRO.	6.1 Rozumí se a je dohodnuto, že jakékoliv a všechny informace, údaje a objevy vyplývající, vytvořené nebo vyvinuté na základě Služeb nebo Výsledků jsou vlastnictvím CRO.
7. Term and Termination	7. Smluvní podmínky a Ukončení smlouvy
7.1 This Agreement shall come into validity and effect after signing by both Parties and shall terminate upon completion of the Services pursuant to Article 1.3. above.	7.1 Tato smlouva nabude platnost a účinnost po podepsání oběma Stranami a bude ukončena po splnění Služeb dle odstavce 1.3.
7.2 This Agreement may be terminated in writing with 30 days' notice period by either Party, if the other Party breaches this Agreement in any material manner.	7.2 Tato smlouva může být ukončena na základě písemné výpovědi s 30 denní výpovědní lhůtou v případě porušení Smlouvy druhou stranou.
7.3 CRO shall be entitled to terminate this Agreement for any reason at any time upon written notice to Referral Site thereof. In such an event, CRO shall reimburse Referent Doctor with all costs incurred or irrevocably obligated by Referent Doctor prior to the date of termination.	7.3 CRO je oprávněna ukončit smlouvu kdykoliv a z jakéhokoliv důvodu na základě písemné výpovědi uvedenému centru. V takovém případě CRO nahradí doporučujícímu centru všechny náklady, které mu vznikly do data ukončení Smlouvy. CRO nebude hradit

<p>CRO shall not be obliged to reimburse Referral Site pursuant to this Article 7.3. if it has terminated this Agreement in accordance with the provisions of Article 7.2. above.</p>	<p>výdaje uvedenému centru podle odstavce 7.3, jestliže bude Smlouva ukončena na základě ustanovení odstavce 7.2.</p>
<p>8. Final Provisions</p>	<p>8. Závěrečná ustanovení</p>
<p>8.1 The contractual language shall be Czech. If the Parties use any other language the Czech wording shall prevail.</p>	<p>8. 1 Rozhodující jazyk Smlouvy je český. Pokud Strany používají jiný jazyk, česká verze smlouvy je rozhodující.</p>
<p>8.2 Neither Party may assign or otherwise transfer its rights or duties under this Agreement to any third party without the prior written consent of the other Party.</p>	<p>8.2 Žádná ze smluvních stran není oprávněna přenést práva nebo povinnosti vyplývající z této smlouvy na jakoukoli třetí stranu bez předchozího písemného souhlasu druhé Strany.</p>
<p>8.3 All amendments and modifications to this Agreement including this clause shall only be effective if made in writing.</p>	<p>8.3 Všechny dodatky a změny k této smlouvě včetně tohoto odstavce budou účinná pouze v písemné formě.</p>
<p>8.4 In case one or more provisions contained in this Agreement should be or become, or be declared or held, fully or in part invalid, illegal or unenforceable in any respect under any applicable law, court proceedings or any other governmental or other regulatory authority, the validity, legality and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not in any way be affected or impaired. The Parties agree to substitute for any such invalid, illegal or unenforceable provision a valid, legal and enforceable provision which achieves to the greatest extent possible the legal, economic and commercial purposes of the invalid, illegal or unenforceable provision.</p>	<p>8.4 V případě, že jedno nebo více ustanovení této smlouvy je nebo se stane částečně nebo plně neplatné, protiprávní nebo nevymahatelné v jakémkoli smyslu platné legislativy, soudních procedur, státních nebo regulačních orgánů, platnost, právní moci a vymahatelnost zbývajících ustanovení této smlouvy zůstane nezměněna. Strany se zavazují nahradit takové neplatné, protiprávní nebo nevymahatelné ustanovení platným, legálním a vymahatelným ustanovením, které se v největší míře přibližuje legálnímu, ekonomickému a obchodnímu účelu neplatného, protiprávního nebo nedobytného ustanovení.</p>
<p>8.5 The invalidity of any provision of this Agreement shall not affect the validity of any other provision hereof. The Parties undertake to replace the invalid provision with another provision which reflects legally the originally intended commercial objectives of the Parties as closely as possible.</p>	<p>8.5 Neplatnost jakéhokoliv ustanovení této smlouvy neovlivní platnost jakéhokoliv jiného ustanovení. Strany se zavazují neplatné ustanovení nahradit ustanovením, které legálně co nejvíce zohlední původně zamýšlené obchodní cíle zúčastněných stran.</p>
<p>8.6 In the performance of this Agreement each Party shall be an independent contractor, and therefore, no Party shall be entitled to any benefits applicable to any employee of the other Party. No Party is authorised to act as an agent for the other Party for any purpose, and no Party shall enter into any contract, warranty or representation as to any matter on behalf of the other Party.</p>	<p>8.6 Při plnění této smlouvy, každá Strana bude nezávislým účastníkem, a proto žádná ze Stran nebude oprávněna poskytnout jakékoliv benefity zaměstnancům druhé Strany. Žádná ze Stran není oprávněna jednat jako agent pro druhou Stranu, pro jakýkoliv účel, a žádná Strana nesmí vstoupit do jakéhokoliv smluvního vztahu, odpovědnosti nebo vystupovat za druhou Stranu.</p>
<p>8.7 This Agreement, including its formation and interpretation shall be governed exclusively by laws of Slovakia. The competent courts in Bratislava shall have exclusive jurisdiction.</p>	<p>8.7 Tato smlouva, včetně svého formátu a výkladu se řídí výlučně Slovenským právem. Jurisdikce bude podléhat výlučně příslušným soudem v Bratislavě.</p>

8.8 This Agreement is executed in 2 (two) counterparts, 1 (one) for the Referral Site and 1 (one) for CRO.	8.8 Tato smlouva je vyhotovena ve 2 (dvou) stejnopisech, 1 (jeden) pro Doporučující centrum, 1 (jeden) pro CRO.
8.9 The Parties declare that they have read this Agreement, understood its content and that they have entered into the Agreement freely and seriously, definitely and clearly, and in witness of the fact that the content of this Agreement corresponds with their true and free will, they attach their authentic signatures.	8.9 Strany prohlašují, že si Smlouvu přečetly, jejímu obsahu porozuměly, že ji uzavřely svobodně a vážně, určitě a srozumitelně, a na potvrzení toho, že obsah této smlouvy odpovídá jejich skutečné a svobodné vůli, ji vlastnoručně podepsaly.
8.10 The contracting parties have agreed that Albertinum, a specialized medical institute, Žamberk, as a obliged entity, shall immediately, but no later than 30 days after the valid conclusion for proper publication in the register of contracts pursuant to Act No. 340/2015 Coll., on the register of contracts kept by the Ministry of the Interior of the Czech Republic. Albertinum, specialized medical institute, Žamberk shall immediately inform the other party of the publication of the contract.	8.10 Smluvní strany se dohodly, že Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk, jako povinný subjekt, bezodkladně, avšak nejpozději do 30 dní po právoplatném uzavření této smlouvy, odešle smlouvu k řádnému uveřejnění do registru smluv dle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, vedeného Ministerstvem vnitra ČR. O uveřejnění smlouvy Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk bezodkladně informuje druhou smluvní stranu.
Parties signatures	Podpisy smluvních stran
Referral Site	Doporučující centrum
Albertinum, Specialized Medical Institute, Zamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Zamberk, Czech Republic Represented: Ing. Rudolf Bulicek, direktor	Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk , Za Kopečkem 353, 564 01 Žamberk, Česká republika Zastoupený: Ing. Rudolfem Bulíčkem, ředitelem
Signature	Podpis
Date	Datum
Referral Doctor	Doporučující lékař
Maria Michalovicova, MD, Hausenska 836, 561 51 Letohrad, Czech Republic	MUDr. Mária Michalovičová, Hausenská 836, 561 51 Letohrad, Česká republika
Date	Datum
Signature	Podpis

CRO	CRO
SanaClis, s.r.o. Stare Grunty 130 841 04 Bratislava Slovak Republic	SanaClis, s.r.o. Staré Grunty 130 841 04 Bratislava Slovenská republika
Signature_____	Podpis_____
Date _____	Datum _____

<u>APPENDIX 1</u>	<u>PŘÍLOHA 1</u>
<u>Work Plan</u>	<u>Plán práce</u>
<u>1. Scope of Work/Services</u>	<u>1. Rozsah práce/ Služeb</u>
<p>Identification of patients with diagnosis non-squamous non-small cell lung cancer stage IV in accordance with basic trial inclusion and exclusion criteria, communication to patients the possibility to participate in the trial, to provide contact details of Investigators participating in the trial. Identification process must be in accordance with the basic trial inclusion and exclusion criteria provided by CRO.</p>	<p>Identifikace pacientů s diagnózou neskvamózní nemalobuněčný karcinom plic ve stádiu IV. v souladu se základními inkluzními a exkluzními kritérii klinického zkoušení, komunikace případné účasti na klinickém hodnocení s pacientem, zprostředkování kontaktu na zkoušející participujících ve studii. Identifikace pacientů musí být také v souladu se základními inkluzními a exkluzními kritérii klinického zkoušení poskytnutými CRO.</p>
<u>2. Timelines</u>	<u>2. Časový harmonogram</u>
<p>Within one week of the patient's histopathological diagnosis at the Albertinum, Specialized Medical Institute, Zamberk</p>	<p>Do jednoho týdne od stanovení histopatologické diagnózy u pacienta v Albertinum, odborný léčebný ústav, Žamberk</p>
<u>3. Basic trial inclusion and exclusion criteria</u>	<u>3. Základní kritéria pro zařazení a vyřazení z klinického zkoušení</u>
<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Previously untreated subjects with histologically-confirmed stage IV (M1a/M1b/M1c- AJCC 8th edition) non-squamous NSCLC; - Has not received prior systemic treatment for metastatic NSCLC; - The time from the completion of previous adjuvant/neoadjuvant treatment to metastatic disease development is no less than 12 months; - Agreement to newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated for determination of PD-L1 status¹ prior to randomization (if obtaining of new sample is contraindicated or puts subject at unacceptable risks, then fresh archival tumor tissue sample must be available - Archival samples obtained 6 weeks prior to ICF signing can be considered "fresh") - Measurable disease according to CT scan/MRI (RECIST 1.1 criteria)², confirmed by the local assessment; 	<p>Zařazovací kritéria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosud neléčení pacienti s histologicky potvrzeným stádiem IV (M1a/M1b/M1c-AJCC, 8. vydání) neskvamózního NSCLC; -Bez předchozí systémové léčby metastazujícího NSCLC; -Doba od ukončení předchozí adjuvantní/neoadjuvantní léčby do rozvoje metastazujícího onemocnění není kratší než 12 měsíců; <p>Souhlas s provedením nové jádrové nebo excisionální biopsie nádorové léze, která nebyla dříve ozařována pro stanovení stavu PD-L1¹ před randomizací (pokud je získání nového vzorku kontraindikováno nebo by subjekt vystavilo nepřijatelnému riziku, musí být k dispozici čerstvý archivní vzorek nádorové tkáně.“ (Za čerstvé vzorky je možné považovat archivní vzorky získané 6 týdnů před podpisem ICF</p> <p>1. . Měřitelné onemocnění podle CT skenu (kritéria RECIST 1.1)², potvrzené místním hodnocením;</p> <p>Vyřazovací kritéria</p>

¹ This sample can be used for EGFR/ALK status evaluation and exploratory biomarker analysis, if necessary/ Tento vzorek může být použit pro vyhodnocení EGFR / ALK hodnotu a pro přezkoumnou analýzu biomarkeru, pokud je třeba.

² The patient's participation in the study is not allowed if the only measurable lesion is the bone metastasis; Target lesions situated in a previously irradiated area are considered measurable if progression has been demonstrated in such lesions./ Účast pacienta ve studii není povolena, pokud jedinou měřitelnou lézí je kostní metastáza. Cílové léze situované v předtím ozařované oblasti, se považují za měřitelné, pokud byla v těchto lézích prokázána progresse.

SanaClis SF-C-CTA/SK/Agreement for outsourced parties for the site, V.1, Date 09 August 2019; Adapted for CBC2018-1, V.1 on 09Jan2020; adapted for CZ Referral Site on 30Oct2020

Exclusion Criteria

- Has predominantly squamous cell histology NSCLC; Mixed tumors will be categorized by the predominant cell type; if small cell elements are present, the subject is ineligible;
- Presence of **EGFR mutation or ALK rearrangement**;
- Has received prior systemic cytotoxic chemotherapy/chemoradiotherapy for metastatic disease;
- Has received antineoplastic therapy with targeted or immunotherapeutic drugs (including but not limited to EGFR inhibitors [e.g., erlotinib, gefitinib, cetuximab], ALK inhibitors, PD-1/PD-L1/PD-L2/CTLA4, VEGF/VEGFR inhibitors) or it is expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study;
- Completed radiation therapy within 14 days before the first dose of the study drug;
- Concomitant diseases or conditions which pose a risk of AE development during study treatment:
 - o uncontrolled hypertension, defined as systolic > 150 mm Hg or diastolic > 90 mm Hg;
 - o stable angina functional class III-IV;
 - o unstable angina or myocardial infarction less than 6 months prior to randomization;
 - o NYHA Grade III-IV congestive heart failure;
 - o serious cardiac arrhythmia requiring medication (subjects with asymptomatic atrial fibrillation can be enrolled if controlled ventricular rate);
 - o atopic asthma, Stage III-IV COPD, angioedema;
 - o severe respiratory failure;
 - o any other diseases which pose unacceptable risk of AE development during study treatment in Investigator's opinion;
 - o Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis
- Active or known or suspected autoimmune disease (subjects with Type 1 diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, or skin disorders (vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment are permitted to enroll).
- Has clinically active diverticulitis, intra-abdominal abscess, gastrointestinal obstruction, abdominal carcinomatosis;
- Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral or

- Převážně dlaždico buněčná histologie NSCLC; Smíšené nádory budou kategorizovány převládajícím buněčným typem; pokud jsou přítomny malé buněčné typy, subjekt je nevhodný.
- Přítomnost EGFR mutace nebo ALK změny uspořádání;
- Předchozí systémová cytotoxická chemoterapie / chemoradiační léčba metastatického onemocnění;
- Předchozí antineoplastická léčba s cílenými nebo imunoterapeutickými léky (včetně, ale ne pouze EGFR inhibitory [např. Erlotinib, gefitinib, cetuximab], ALK inhibitory, PD-1 / PD-L1 / PD-L2 / CTLA4, VEGF / VEGFR inhibitory) nebo se očekává, že během zkoušení bude nutná jakákoliv jiná forma protinádorové terapie;
- Subjekt dokončil radioterapii do 14 dní před první dávkou zkoušeného přípravku;
- Současné onemocnění nebo stavy, které představují riziko rozvoje AE během léčby:
 - o nekontrolovaná hypertenze, definovaná systolickým tlakem > 150 mm Hg nebo diastolickým > 90 mm Hg;
 - o stabilní angína- funkční třída III-IV;
 - o nestabilní angina nebo infarkt myokardu méně než 6 měsíců před randomizací;
 - o NYHA Stupeň III-IV městnavého srdečního selhání;
 - o závažná srdeční arytmie vyžadující léčbu (pacienti s asymptomatickou fibrilací síní se mohou zúčastnit, pokud je kontrolovaná komorová frekvence);
 - o atopická astma, stádium III-IV CHOPN, angioedém;
 - o závažné respirační selhání;
 - o jakékoliv jiné onemocnění, které představují nepřijatelné riziko rozvoje AE během léčby v zkoušení podle názoru zkoušejícího lékaře;
- Známé aktivní metastázy centrálního nervového systému (CNS) a / nebo karcinomatózní meningitida
- Subjekty s aktivním nebo známým nebo domnělým autoimunitním onemocněním (diabetes mellitus typu 1, hypotyreóza vyžadující pouze hormonální substituci, nebo s kožními onemocněními (vitiligo, psoriáza alebo alopecia) nevyžadujícími systémovou léčbu, mohou být zařazeni do studie).
- Klinicky aktivní divertikulitida, intraabdominální absces, obstrukce

<p>intravenous glucocorticoids to assist with management. Lymphangitic spread of the NSCLC is not exclusionary;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Condition requiring systemic treatment with either corticosteroids or other immunosuppressive medications in past 14 days - Known history of prior malignancy except if participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 2 years since initiation of that therapy, except for successful definitive resection of basal cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, squamous cell carcinoma of the skin, in situ cervical cancer, or other in situ cancers - Acute infection or reactivation of chronic infection or systemic antibiotics use less than 14 days prior to the first dose of the study drug; Severe infections within 28 days prior to first study drug administration. 	<p>gastrointestinálního traktu, karcinomatóza břicha;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intersticiální plicní onemocnění nebo anamné zapneumonitidy, která by vyžadovala perorálně nebo intravenózní podání glukokortikoidů při léčbě. Lymfanitické metastazování NSCLC není vylučující; - Stav vyžadující systémovou léčbu buď kortikosteroidy nebo jinými imunopresivami za posledních 14 dní; - Známa anamnéza předchozí malignity s výjimkou případu, kdy účastník prošel potenciálně léčebnou terapií bez důkazu o opakování tohoto onemocnění po dobu 2 let od začátku této léčby s výjimkou úspěšné definitivní resekce bazocelulárního karcinomu kůže, povrchové rakoviny močového měchýře, dlaždicových karcinomů kůže, rakoviny děložního čípku nebo jiných typů in situ rakoviny; - Akutní infekce nebo reaktivace chronické infekce nebo užívání systémových antibiotik 14 dní před první dávkou zkoušeného přípravku; Závažné infekce během 28 dní před prvním podáním zkoušeného léku
--	--

<u>APPENDIX 2</u>	<u>PŘÍLOHA 2</u>
<u>Payment Schedule</u>	<u>Platební kalendář</u>
Performance of identification of suitable patient in agreed way. For each randomized patient 500 EUR.	Provedení identifikace vhodného pacienta podle dohodnutého způsobu. Za každého randomizovaného pacienta 500 EUR.
All payments will be paid after randomization at particular trial site.	Platby budou realizovány po randomizaci pacienta v centru klinického zkoušení. Realizace plateb bude na čtvrtletní bázi.
Payment details:	Bankovní údaje
Account name: Komerční banka, a.s. Account number/ bank code 18938611/0100	Název banky: Komerční banka, a.s. Číslo účtu/kód banky: 18938611/0100

<u>APPENDIX 3</u>	<u>PŘÍLOHA 3</u>
<u>Requirements for invoices</u>	<u>Požadavky na faktury</u>
• name and address of the providing entrepreneur	• jméno a adresa dodavatele
• name and address of the recipient	• jméno a adresa příjemce
• VAT number or taxpayer identification number (in case of EU-residents)	• IČ DPH nebo IČO (v případě sídla v EU)
• date of invoice	• datum faktury
• consecutive invoice-number or contract-number of the invoicing entrepreneur	• pořadové číslo faktury- číslo smluvy s fakturujícím subjektem
• quantity and kind of deliveries or services	• množství a druh dodávky nebo služeb
• time of deliveries or services	• čas dodávky alebo služeb
• net consideration , if necessary, broken down into tax rates and particular tax exemptions	• netto částka , pokud třeba specifikovat podle jednotlivých daňových sazeb- výjimek
• tax rate	• sazba daně
• amount of VAT	• vyčíslení DPH
• total sum to be paid	• celková cena k úhradě
For assurance of invoice receipt please send copy of the invoice to petr.tichy@sanaclis.eu and original to the following address: SanaClis, s.r.o. Stare Grunty 130 841 04 Bratislava Slovak Republic	Pro zajištění doručení faktury, prosím o zaslání kopie faktury na adresu petr.tichy@sanaclis.eu a originálu na adresu: SanaClis, s.r.o. Staré Grunty 130 841 04 Bratislava Slovenská republika