



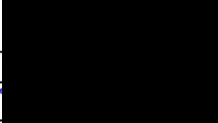

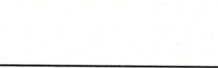


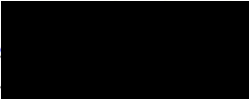

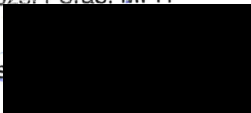
| Referral Service Agreement for Clinical Trial CBC2018-1 | Zmluva o sprostredkovaní kontaktov pre klinické skúšanie CBC2018-1 |
|---|---|
| hereinafter referred to as the "Agreement" | ďalej označovaná ako "Zmluva" |
| concluded by and between | upravuje vzťah medzi |
| SanaClis, s.r.o. , a contract 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. , zmluvná výskumná organizácia, so sídlom na Staré Grunty 130, 841 04 Bratislava, Slovenská republika (ďalej len „CRO“) |
| and | a |
| National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases | Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie |
| (hereinafter referred to as "Referral Site") | (ďalej len „Referujúce centrum“) |
| (CRO and Referral Site hereinafter jointly referred to as " Parties ") | (CRO a Referujúce centrum spolu ďalej len ako " Strany ") |
| 1. Subject of the Agreement | 1. Predmet Zmluvy |
| 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 Táto zmluva zakotvuje sprostredkovanie kontaktov pacientov s diagnózou neskvamózny nemalobukový karcinóm pľúc v štádiu IV v súlade so základnými inklúznymi a exklúznymi kritériami klinického skúšania a sprostredkovanie kontaktu na skúšajúcich v klinickom skúšaní (" Služby ") vedenom: |
| 1. Jozef Chovanec, MD at St. Jacob's Hospital and Polyclinic, n.o., St. Jacobs's street 21, 085 01 Bardejov | 1. MUDr. Jozefom Chovancom (" Skúšajúci 1 ") v Nemocnici s poliklinikou Sv. Jakuba, n.o., Ul. Sv. Jakuba 21, 085 01 Bardejov |
| 2. Gabriela Hermanova, MD, MPH (" Investigator 2 ") at Hospital and Polyclinic of Stefan Kukura Michalovce, a.s., Spitalska street 2, 071 01 Michalovce | 2. MUDr. Gabrielou Hermanovou, MPH (" Skúšajúci 2 ") v Nemocnici s poliklinikou Štefana Kukuru Michalovce, a.s., Ul. Špitálska 2, 071 01 Michalovce |
| 3. doc. Igor Andrasina, MD (" Investigator 3 ") at Eastern Slovak Oncology Institute, Rastislavova street 43, 041 91 Kosice | 3. doc. MUDr. Igorom Andrašinom (" Skúšajúci 3 ") vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Rastislavova 43, 041 91 Košice |
| 4. Jaroslava Leskova, MD (" Investigator 4 ") at Faculty Hospital and Polyclinic of J.A. Reiman Presov, Holleho street 14, 081 81 Presov | 4. MUDr. Jaroslavou Leškovou (" Skúšajúci 4 ") vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J.A. Reimana Prešov, Hollého 14, 081 81 Prešov |
| 5. Alexandra Szabova, MD (" Investigator 5 ") at Hospital "Nemocnica na okraji mesta", n.o., Nova nemocnica street 511, 958 01 Partizanske | 5. MUDr. Alexandrou Szabovou (" Skúšajúci 5 ") v Nemocnici na okraji mesta, n.o., Nová nemocnica 511, 958 01 Partizánske |
| 6. Olga Rosinska, MD (" Investigator 6 ") at Hospital Komarno s.r.o., Medercka street 39,945 05 Komarno | 6. MUDr. Oľgou Rosinskou (" Skúšajúci 6 ") v Nemocnici Komárno s.r.o., Mederčská 39, 945 05 Komárno |

| | |
|---|--|
| 7. Dagmar Sudekova, MD (" Investigator 7 ") at Faculty Hospital and Polyclinic Zilina, Voltecha Spanyola street 43, 012 07 Zilina | 7. MUDr. Dagmar Sudekovou (" Skúšajúci 7 ") vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou Žilina, Ul. Vojtecha Spanyola 43, 012 07 Žilina |
| 8. Michal Urda, MD (" Investigator 8 ") at Faculty Hospital and Polyclinic of F.D. Roosevelt Banska Bystrica, L. Svobodu Sq. 1, 975 17 Banska Bystrica | 8. MUDr. Michalom Urdom (" Skúšajúci 8 ") vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou F.D.Roosevelta Banská Bystrica, Námestie L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica |
| (Investigator 1, Investigator 2, Investigator 3, Investigator 4, Investigator 5, Investigator 6, Investigator 7 and Investigator 8 as " Investigators "). | (Skúšajúci 1, Skúšajúci 2, Skúšajúci 3, Skúšajúci 4, Skúšajúci 5, Skúšajúci 6, Skúšajúci 7 a Skúšajúci 8 spolu ďalej len ako " Skúšajúci "). |
| Hereby, CRO commissions the Referral site with the performance of the abovementioned Services which shall be performed at the National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 059 84 Vysne Hagy. | CRO týmto poveruje vykonať vyššie uvedené služby v prevádzke Národného ústavu tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, 059 84 Vyšné Hágy. |
| 1.2 The Services shall be conducted by Referral site in accordance with the conditions set forth in 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. | 1.2 Služby budú vykonávané zamestnancami referujúceho centra v súlade s podmienkami predloženými v pláne práce, ktorý tvorí Prílohu 1. (" Plán práce "). Strany môžu aktualizovať a upravovať Plán práce priebežne na základe vzájomného písomného súhlasu. |
| 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. | 1.3 Poskytovanie služieb začne okamžite po podpísaní tejto zmluvy a skončí sa na základe potvrdenia a písomného súhlasu CRO, podľa Odstavca 2., po obdržaní všetkých výsledkov poskytnutých Služieb, ako je uvedené v Odstavci 1.1 (" Výsledky "). |
| 2. Obligations | 2. Povinnosti |
| 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. | 2.1 Poverení zamestnanci referujúceho centra poskytnú pacientovi minimálne nutné základné informácie o skúšaní a sprostredkuje kontakty na príslušné centrá. Skúšajúcim poskytne informácie o potenciálne vhodnom pacientovi, a to v súlade s podmienkami a časovým harmonogramom uvedenými v Zmluve, rovnako ako aj v Pláne práce, ktorý je súčasťou Zmluvy ako Príloha 1. Na základe písomnej požiadavky Skúšajúceho, alebo CRO, Referenčný lekár doplní informácie o pacientovi v lehote do (1) jedného týždňa po obdržaní písomnej požiadavky od Skúšajúceho, alebo CRO. |
| 3 Payment of Fees/Remuneration | 3. Platobné podmienky |
| 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 "). | 3.1 Finančná odmena pre referujúce centrum za vykonané Služby dohodnuté v rámci rozsahu tejto Zmluvy bude vyplatená prostredníctvom CRO podľa platobného kalendára v Prílohe 2 (" Platobný kalendár "). |
| 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 Doctor agrees, that the payment includes all applicable | 3.2 Strany sa dohodli že platby budú vykonané štvrťročne na základe vykonaných výkonov, potvrdených Skúšajúcim, na bankový účet Referujúceho centra, ako je uvedené v Prílohe 2. Referujúce centrum súhlasí, že platby zahŕňajú všetky platné |

| | |
|--|--|
| taxes which have to be paid in accordance with actual legislation. | zdanenia, ktoré musia byť uhradené v súlade s platnou legislatívou. |
| 4. Confidentiality | 4. Dôverné informácie |
| 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 | 4.1 Referujúce centrum je povinné uchovávať všetky údaje a všetky ostatné informácie obdržané od CRO a/alebo vytvorené počas vykonávania Služieb (pod súhrnným názvom "Dôverné informácie") ako dôverné a nesmie |
| a) disclose Confidential Information to any third party without prior written consent of CRO, or | a) poskytnúť Dôverné informácie žiadnej tretej strane bez predchádzajúceho písomného súhlasu CRO, alebo |
| a) use Confidential Information for any purpose other than the Parties agreed on herein. | b) použiť Dôverné informácie pre iný, ako Stranami dohodnutý účel |
| 4.3 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. | 4.3 Povinnosti uvedené vyššie v tomto odstavci zostávajú v platnosti a sú účinné aj po vypršaní resp. ukončení tejto Zmluvy až pokiaľ Dôverné informácie nebudú zverejnené. |
| 5. Intellectual Property and Patent rights and Personal Data | 5. Duševné vlastníctvo a patentové práva a Osobné údaje |
| All projects, data, documents, information, experiences, patent rights, reports, copyrights and inventions resulting from the Trial are exclusively owned by CRO. | Všetky projekty, údaje, dokumenty, informácie, skúsenosti, patentové práva, správy, vlastnícke práva a vynálezy vyplývajúce zo Skúšania sú výlučným vlastníctvom 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. 18/2018 Coll. on Personal Data Protection and on Amendments to Certain Laws, as amended (hereinafter referred to as the "Data Protection Act"). | CRO aj Referujúce centrum sú povinní v priebehu trvania zmluvy a aj po jej skončení dodržiavať a dbať na príslušné právne predpisy na ochranu osobných údajov a informácií o osobných pomeroch Subjektov hodnotenia zaradených do skúšania, najmä, ale nie výlučne Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 z 27. apríla 2016 o ochrane apríla 2016 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (všeobecné nariadenie o ochrane údajov) (ďalej len „Nariadenie“) a zákonom č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „Zákon o ochrane údajov“). |
| 6. Publications | 6. Publikácie |
| 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 Rozumie sa a je dohodnuté, že akékoľvek a všetky informácie, údaje a objavy vyplývajúce, vytvorené alebo vyvinuté na základe Služieb alebo Výsledkov sú vlastníctvom CRO. |

| 7. Terms and Termination | 7. Zmluvné podmienky a Ukončenie zmluvy |
|--|---|
| <p>7.1 It has been agreed by the Parties that creditor's claims pursuant is prohibited according to § 524 et seq. Act No.40/1964 Coll. Civil Code as later amended (hereinafter referred to as the "Civil Code) without the prior written consent of the debtor.</p> <p>The legal act by which the creditor's claims will be transferred in conflict with the debtor's agreement pursuant to the previous sentence will be invalid pursuant to § 39 of the Civil Code.</p> | <p>7.1 Zmluvné strany dohodli zákaz postúpenia pohľadávok veriteľa podľa § 524 a nasl. zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka v znení neskorších predpisov (ďalej len „Občiansky zákonník“) bez predchádzajúceho písomného súhlasu dlžníka. Právny úkon, ktorým budú postúpené pohľadávky veriteľa v rozpore s dohodou dlžníka podľa predchádzajúcej vety, bude podľa § 39 Občianskeho zákonníka neplatný.</p> |
| <p>7.2 This Agreement shall come into validity on the day of its signature by the authorized representatives of both Parties and effect next day after publication in the Central register of Contracts maintained by the Government Office of the Slovak Republic. CRO agrees with publication of this agreement in its entirety.</p> | <p>7.2 Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oprávnenými zástupcami oboch zmluvných strán a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády Slovenskej republiky. CRO súhlasí so zverejnením tejto zmluvy v celom jej rozsahu.</p> |
| <p>7.3 This Agreement shall conclude for a definite period and shall terminate upon completion of the Services pursuant to Article 1.3. above, no later than 31.3.2021.</p> | <p>7.3 Táto zmluva sa uzatvára na dobu určitú a bude ukončená po splnení Služieb podľa odstavca 1.3, najneskôr však do 31.3.2021.</p> |
| <p>7.4 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.</p> | <p>7.4 Táto zmluva môže byť ukončená na základe písomnej výpovede s 30 dňovou výpovednou lehotou v prípade porušenia Zmluvy druhou stranou.</p> |
| <p>7.5 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 Site with all costs incurred prior to the date of termination. 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>7.5 CRO je oprávnená ukončiť Zmluvu kedykoľvek a z akéhokoľvek dôvodu na základe písomnej výpovede Referujúceho centra. V takom prípade CRO nahradí centru všetky náklady, ktoré mu vznikli do dátumu ukončenia Zmluvy. CRO nebude povinná nahradiť výdavky Referujúcemu centru podľa odstavca 7.3, ak bude Zmluva ukončená na základe ustanovení odstavca 7.2.</p> |
| 8. Final Provisions | 8.Záverečné ustanovenia |
| <p>8.1 The contractual language shall be Slovak. If the Parties use any other language the Slovak wording shall prevail.</p> | <p>8.1 Rozhodujúci jazyk Zmluvy je slovenský. Ak Strany používajú iný jazyk, slovenská verzia zmluvy je rozhodujúca.</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 Žiadna zo zmluvných strán nie je oprávnená presunúť práva alebo povinnosti vyplývajúce z tejto Zmluvy na akúkoľvek tretiu stranu bez predchádzajúceho písomného súhlasu druhej 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 Všetky dodatky a zmeny k tejto Zmluve vrátane tohto odseku budú účinné len v písomnej forme.</p> |
| <p>8.4 In case one or more provisions contained in this Agreement should be or become, or be</p> | <p>8.4 V prípade, že jedno alebo viacej ustanovení tejto Zmluvy je alebo sa stane</p> |

| | |
|--|---|
| <p>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>čiastočne alebo plne neplatné, protiprávne alebo nevymožiteľné v akomkoľvek zmysle platnej legislatívy, súdnych procedúr, štátnych alebo regulačných orgánov, platnosť, právoplatnosť a vymožiteľnosť zostávajúcich ustanovení tejto Zmluvy zostane nezmenená. Strany sa zaväzujú nahradiť takéto neplatné, protiprávne alebo nevymožiteľné ustanovenie platným, legálnym a vymožiteľným ustanovením, ktoré sa v najväčšej možnej miere približuje legálnemu, ekonomickému a obchodnému účelu neplatného, protiprávneho alebo nevymožiteľného ustanovenia.</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 Neplatnosť akéhokoľvek ustanovenia tejto Zmluvy neovplyvní platnosť akéhokoľvek iného ustanovenia. Strany sa zaväzujú neplatné ustanovenie nahradiť ustanovením, ktoré legálne čo najviac zohľadní pôvodne zamýšľané obchodné ciele zúčastnených Strán.</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 Pri plnení tejto Zmluvy, každá Strana bude nezávislý účastník, a preto žiadna zo Strán nebude oprávnená poskytnúť akékoľvek benefity zamestnancom druhej Strany. Žiadna zo Strán nie je oprávnená konať ako agent pre druhú Stranu, pre akýkoľvek účel, a žiadna Strana nesmie vstúpiť do akéhokoľvek zmluvného vzťahu, zodpovednosti alebo vystupovať za druhú 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 Táto Zmluva, vrátane svojho formátu a výkladu sa riadi výlučne slovenským právom. Jurisdikcia bude podliehať výlučne príslušným súdom v Bratislave.</p> |
| <p>8.8 This Agreement is executed in 2 (two) counterparts, 1 (one) for the Referral Site and 1 (one) for CRO.</p> | <p>8.8 Táto Zmluva je vyhotovená v 2 (dvoch) rovnopisoch, 1 (jeden) pre Odporúčajúce centrum, 1 (jeden) pre CRO.</p> |
| <p>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.</p> | <p>8.9 Strany prehlasujú, že si Zmluvu prečítali, jej obsahu porozumeli, že ju uzavreli slobodne a vážne, určite a zrozumiteľne, a na potvrdenie toho, že obsah tejto Zmluvy zodpovedá ich skutočnej a slobodnej vôli, ju vlastnoručne podpísali.</p> |

| Parties signatures | Podpisy zmluvných strán |
|--|--|
| Referral Site | Referujúce centrum |
| National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases Vysne Hagy 1 062 01 High Tatras Slovak Republic | Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hagy 1 062 01 Vysoké Tatry Slovenská republika |
|  |  |
| Signature _____ | Podpis _____ |
| Date <u>08 07 2020</u> | Dátum <u>08 07 2020</u> |
|  |  |
| Signature _____ | Podpis _____ |
| Date _____ | Dátum _____ |
| 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 _____ |
| <u>Juraj Fecanin</u> Senior Partner, Member of the Board | <u>Juraj Fecanin</u> Senior Partner, Member of the Board |
| Date <u>29. JUN. 2020</u> | Dátum <u>29. JUN. 2020</u> |
|  |  |
| Signature _____ | Podpis _____ |
| Date _____ | Dátum _____ |
| 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 |

Základná finančná kontrola

finančnú operáciu: je / nie je možné vykonať*
vo finančnej operácii: je / nie je možné pokračovať*
poskytnuté plnenie: je / nie je potrebné vymáhať*

Titul, meno, priezvisko zamestnanca: JUDr. Vladimír Dodrv

08. 07. 2020

Dátum: Podpis

*nehodiace sa vyjadrenia prečiarknite

Základná finančná kontrola

finančnú operáciu: je / nie je možné vykonať*
vo finančnej operácii: je / nie je možné pokračovať*
poskytnuté plnenie: je / nie je potrebné vymáhať*

Titul, meno, priezvisko zamestnanca: Ing. Jozef Poráč. MPH

08 07 2020

Dátum: Podpis

*nehodiace sa vyjadrenia prečiarknite

| <u>APPENDIX 1</u> | <u>PRÍLOHA 1</u> |
|--|---|
| <u>Work Plan</u> | <u>Plán práce</u> |
| <u>1. Scope of Work/Services</u> | <u>1. Rozsah prác/ Služieb</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>Identifikácia pacientov s diagnózou neskvamózny nemalobukový karcinóm pľúc v štádiu IV v súlade so základnými inklúznymi a exklúznymi kritériami klinického skúšania, komunikácia novej účasti na klinickom skúšaní pacientom, sprostredkovanie kontaktu na skúšajúcich participujúcich v klinickom skúšaní.</p> <p>Identifikácia pacientov musí byť tiež v súlade so základnými inklúznymi a exklúznymi kritériami klinického skúšania pre vhodných pacientov poskytnutými CRO.</p> |
| <u>2. Timelines</u> | <u>2. Časový harmonogram</u> |
| <p>Within one week from histological-pathological confirmation of diagnosis in patient at the National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases.</p> | <p>Do jedného týždňa od stanovenia histologicko-patologickej diagnózy pacienta v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie.</p> |
| <u>3. Basic trial inclusion and exclusion criteria</u> | <u>3. Základné inklúzne a exklúzne kritéria klinického skúšania</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 4 weeks prior to ICF signing can be considered "fresh") - Measurable disease according to CT | <p>Inklúzne kritéria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Predtým neliečené subjekty s histologicky potvrdenou neskvamóznou NSCLC, štádium IV (M1a/M1b/M1c- AJCC 8. vydanie) - Nedostávali predchádzajúcu systémovú liečbu metastatickej NSCLC; - Čas od ukončenia predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby do rozvoja metastatického ochorenia nie je kratší ako 12 mesiacov; - Predpokladaná dĺžka života aspoň 12 týždňov; - Súhlas s novo získanou jadrovou alebo excíznou biopsiou nádorovej lézie, ktorá nebola predtým ožiarená na stanovenie statusu PD-L1³ pred randomizáciou (ak je získanie novej vzorky kontraindikované alebo vystavuje subjekt neprijateľným rizikám, musí byť k dispozícii čerstvá archívna vzorka nádorového tkaniva- Za „čerstvé“ sa môžu považovať archívne vzorky získané 4 týždne pred podpisom ICF). |

¹ This sample can be used for EGFR/ALK status evaluation and exploratory biomarker analysis, if necessary/ Táto vzorka môže byť použitá na zhodnotenie EGFR/ALK statusu a prieskumnú analýzu biomarkeru, ak je potrebné.

scan/MRI (RECIST 1.1 criteria)², confirmed by the local assessment;

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).

- Merateľné ochorenie podľa CT/MRI skenovania (kritériá RECIST 1.1)⁴ potvrdené lokálnym posúdením;

Exklúzne kritéria

- Prevažne skvamózna bunková histológia NSCLC; Zmiešané nádory budú kategorizované prevládajúcim bunkovým typom; ak sú prítomné malé bunkové prvky, subjekt je nevhodný.
- Prítomnosť **EGFR mutácie alebo ALK preusporiadania**;
- Predchádzajúca systémová cytotoxická chemoterapia/chemoradiačná terapia metastatického ochorenia;
- Predchádzajúca antineoplastická liečba s cieľenými alebo imunoterapeutickými liekmi (vrátane, ale nie iba EGFR inhibítormi [napr. erlotinib, gefitinib, cetuximab], ALK inhibítormi, PD-1/PD-L1/PD-L2/CTLA4, VEGF/VEGFR inhibítory) alebo sa očakáva, že počas skúšania bude potrebná akákoľvek iná forma protinádorovej terapie;
- Subjekt dokončil rádioterapiu do 14 dní pred prvou dávkou skúšaného lieku;
- Súčasné ochorenia alebo stavy, ktoré predstavujú riziko rozvoja AE počas liečby:
 - o nekontrolovaná hypertenzia, definovaná systolickým tlakom > 150 mm Hg alebo diastolickým > 90 mm Hg;
 - o stabilná angína- funkčná trieda III-IV;
 - o nestabilná angína alebo infarkt myokardu menej ako 6 mesiacov pred randomizáciou;
 - o NYHA Stupeň III-IV kongestívneho srdcového zlyhania;
 - o závažná srdcová arytmia vyžadujúca liečbu (pacienti s asymptomatickou fibriláciou predsiení sa môžu zúčastniť, ak je kontrolovaná komorová frekvencia);
 - o atopická astma, štádium III-IV CHOCHP, angioedém;
 - o závažné respiračné zlyhanie;
 - o akékoľvek iné ochorenia, ktoré predstavujú neprijateľné riziko rozvoja AE počas liečby v skúšaní podľa názoru skúšajúceho lekára;

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./ Účasť pacienta v skúšaní nie je povolená, ak jedinou merateľnou léziou je kostná metastáza. Cieľové lézie situované v predtým ožarovanej oblasti sa považujú za merateľné, ak v týchto léziách bola preukázaná progresia.

- Has clinically active diverticulitis, intra-abdominal abscess, gastrointestinal obstruction, abdominal carcinomatosis;
- Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral or intravenous glucocorticoids to assist with management. Lymphangitic spread of the NSCLC is not exclusionary;
- 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.

- Známe aktívne metastázy centrálného nervového systému (CNS) a/alebo karcinomatózna meningitída
 - Subjekty s aktívnym alebo známym alebo domnelým autoimunitným ochorením (diabetes mellitus typu 1, hypotyreózou vyžadujúcou iba hormonálnu náhradu, alebo s kožnými ochoreniami (vitiligo, psoriáza alebo alopecia) nevyžadujúcimi systémovú liečbu, sa môžu zaradiť do skúšania).
 - Klinicky aktívna divertikulitída, intraabdominálny absces, obštrukcia gastrointestinálneho traktu, karcinomatóza brucha;
 - Intersticiálne pľúcne ochorenie alebo anamnéza pneumonitídy, ktorá si vyžadovala perorálne alebo intravenózne podanie glukokortikoidov na pomoc pri liečbe. Lymfangitické šírenie NSCLC nie je vylučujúce;
 - Stav vyžadujúci systémovú liečbu buď kortikosteroidmi alebo inými imunosupresívnymi liekmi za posledných 14 dní;
 - Známa anamnéza predchádzajúcej malignity s výnimkou prípadu, keď účastník prešiel potenciálne liečebnou terapiou bez dôkazu o opakovaní tohto ochorenia počas 2 rokov od začiatku tejto liečby s výnimkou úspešnej definitívnej resekcie bazocelulárneho karcinómu kože, povrchovej rakoviny močového mechúra, skvamózneho karcinómu kože, rakoviny krčka maternice alebo iných typov in situ rakoviny;
- Akútna infekcia alebo reaktivácia chronickej infekcie alebo užívanie systémových antibiotík 14 dní pred prvou dávkou skúšaného lieku; Závažné infekcie počas 28 dní pred prvým podaním skúšaného lieku

| <u>APPENDIX 2</u> | <u>PRÍLOHA 2</u> |
|--|---|
| <u>Payment Schedule</u> | <u>Platobný kalendár</u> |
| Performance of identification of suitable patient in agreed way. For each randomized patient 200 EUR. | Vykonanie identifikácie vhodného pacienta podľa dohodnutého spôsobu. Za každého randomizovaného pacienta 200 EUR. |
| All payments will be paid after randomization in clinical trial site at particular trial site. Payments will be made on quarterly basis. | Platby budú realizované po randomizácii pacienta v centre klinického skúšania. Realizácia platieb bude na štvrťročnej báze. |
| Payment details: | Bankové údaje |
| Account name: [REDACTED] SWIFT code: [REDACTED] Bank name: [REDACTED] | Názov účtu: [REDACTED] SWIFT kód: [REDACTED] Názov banky: [REDACTED] |

| <u>APPENDIX 3</u> | <u>PRÍLOHA 3</u> |
|--|---|
| <u>Requirements for invoices</u> | <u>Požiadavky na faktúry</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> • name and address of the providing entrepreneur | <ul style="list-style-type: none"> • meno a adresa dodávateľ'a |
| <ul style="list-style-type: none"> • name and address of the recipient | <ul style="list-style-type: none"> • meno a adresa prijímateľ'a |
| <ul style="list-style-type: none"> • VAT number or taxpayer identification number (in case of EU-residents) | <ul style="list-style-type: none"> • IČ DPH alebo IČO (v prípade sídla v EU) |
| <ul style="list-style-type: none"> • date of invoice | <ul style="list-style-type: none"> • dátum faktúry |
| <ul style="list-style-type: none"> • consecutive invoice-number or contract-number of the invoicing entrepreneur | <ul style="list-style-type: none"> • poradové číslo faktúry- číslo zmluvy s fakturujúcim subjektom |
| <ul style="list-style-type: none"> • quantity and kind of deliveries or services | <ul style="list-style-type: none"> • množstvo a druh dodávky alebo služieb |
| <ul style="list-style-type: none"> • time of deliveries or services | <ul style="list-style-type: none"> • čas dodávky alebo služieb |
| <ul style="list-style-type: none"> • net consideration, if necessary, broken down into tax rates and particular tax exemptions | <ul style="list-style-type: none"> • netto suma, ak potrebné špecifikované podľa jednotlivých daňových sadzieb- výnimiek |
| <ul style="list-style-type: none"> • tax rate | <ul style="list-style-type: none"> • sadzba dane |
| <ul style="list-style-type: none"> • amount of VAT | <ul style="list-style-type: none"> • vyčíslenie DPH |
| <ul style="list-style-type: none"> • total sum to be paid | <ul style="list-style-type: none"> • celková cena k úhrade |
| <p>For assurance of invoice receipt please send copy of the invoice to alena.dobrotkova@sanaclis.eu and original to the following address: SanaClis, s.r.o. Stare Grunty 130 841 04 Bratislava Slovak Republic</p> | <p>Pre zaistenie doručenia faktúry, prosím o zaslanie kópie faktúry na adresu alena.dobrotkova@sanaclis.eu a originálu na adresu: SanaClis, s.r.o. Staré Grunty 130 841 04 Bratislava Slovenská republika</p> |