

<p style="text-align: center;">Dodatek 1 ke Smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení</p>	<p style="text-align: center;">Amendment 1 to Agreement on Clinical Study</p>
<p>Tento dodatek 1 ke smlouvě o zabezpečení klinického hodnocení („dodatek 1“) mezi:</p>	<p>This Amendment 1 to Agreement on Clinical Study („Amendment 1“) between:</p>
<p>PPD Investigator Services LLC., se sídlem 929 North Front St, Wilmington, NC 28401, USA („PPD“)</p>	<p>PPD Investigator Services LLC., with its registered address at 929 North Front St, Wilmington, NC 28401, USA („PPD“)</p>
<p>a</p>	<p>and</p>
<p>Fakultní nemocnici v Motole, státní příspěvkovou organizací se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, zastoupenou xxxxxxxxxx („poskytovatel“)</p>	<p>Fakultní nemocnice v Motole, state funding organisation, with its registered address at V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Czech Republic, represented by xxxxxxxxxx („Medical Facility“)</p>
<p>Eisai Ltd., European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Velká Británie (dále jen „zadavatel“)</p>	<p>Eisai Ltd., European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Great Britain (further, the „Sponsor“)</p>
<p>dále jednotlivě jako „smluvní strana“ a společně jako „smluvní strany“</p>	<p>each a „Party“ and collectively the „Parties“</p>
<p>je dodatkem smlouvy o zabezpečení klinického hodnocení mezi PPD, poskytovatelem a zadavatelem, která byla plně podepsaná dne 15. listopadu 2017 („smlouva“).</p>	<p>shall be an amendment to that certain Agreement on Clinical Study between PPD, Medical Facility and Sponsor fully executed on 15th November 2017 („Agreement“).</p>
<p style="text-align: center;">SMLUVNÍ STRANY PROHLAŠUJÍ, ŽE</p>	<p style="text-align: center;">WITNESSETH</p>
<p>VZHLEDEM K TOMU, že PPD, poskytovatel a zadavatel uzavřeli smlouvu, podle které poskytovatel/zkoušející poskytují PPD určité služby spojené s klinickým hodnocením dle protokolu č. E7080-G000-218 s názvem: „<i>Randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze 2 ke zjištění bezpečnosti a účinnosti Lenvatinibu ve dvou různých počátečních dávkách (18mg oproti 14mg jednou denně) v kombinaci s Everolimem (5mg jednou denně) jakožto následné terapie po jedné předchozí léčbě zaměřené na VEGF u pacientů s karcinomem renálních buněk</i>“, a</p> <p>VZHLEDEM K TOMU, že si smluvní strany přejí upravit podmínky smlouvy, jak je stanoveno v tomto dodatku 1,</p>	<p>WHEREAS, PPD, Medical Facility and Sponsor have entered into the Agreement pursuant to which the Medical Facility/Investigator provide certain Study services to PPD according to Protocol no. E7080-G000-218 entitled: „<i>A Randomized, Double-blind, Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg QD) in Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment</i>“; and</p> <p>WHEREAS, the Parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.</p>

<p>DOHODLY SE smluvní strany s ohledem na obsah tohoto dodatku 1 a s úmyslem být jím právně vázány takto:</p>	<p>NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the Parties agree as follows:</p>
<p>1. doplnit smlouvu následovně:</p> <p>a. Článek III. odstavec 3) smlouvy bude plně nahrazen následujícím aktualizovaným textem: Klinické hodnocení nebude v řešitelském centru zahájeno dříve, než vejde v platnost a účinnost tato smlouva, a budou splněny další podmínky vyžadované příslušnými právními předpisy. Zařazování subjektů hodnocení do klinického hodnocení bude zahájeno v průběhu XXX. Předpokládaný čas potřebný k provedení klinického hodnocení je od XXX do XXX. Doba provádění klinického hodnocení může být v jeho průběhu prodloužena nebo zkrácena. Společnost PPD/zadavatel písemně oznámí poskytovateli a zkoušejícímu případné změny v předpokládaném čase potřebném k řádnému provedení klinického hodnocení. Změny doby trvání klinického hodnocení není nutno provádět prostřednictvím dodatku této smlouvy.</p> <p>b. Název protokolu byl Amedmentem 4 k protokolu změněn z „Randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze 2 ke zjištění bezpečnosti a účinnosti Lenvatinibu ve dvou různých počátečních dávkách (18mg oproti 14mg jednou denně) v kombinaci s Everolimem (5mg jednou denně) jakožto následné terapie po jedné předchozí léčbě zaměřené na VEGF u pacientů s karcinomem renálních buněk“ na „Randomizované, otevřené (dříve dvojitě zaslepené) klinické hodnocení fáze 2 ke zjištění bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu ve dvou různých počátečních dávkách (18 mg oproti 14 mg jednou denně) v kombinaci s everolimem (5 mg jednou denně) jakožto následné terapie po jedné předchozí léčbě zaměřené na VEGF u pacientů s karcinomem renálních buněk.“</p> <p>c. Příloha A ke smlouvě bude zcela nahrazena novou Přílohou A připojenou k tomuto dodatku 1. Smluvní strany konstatují, že tato změna nemá vliv na přibližnou částku vyplácenou poskytovateli za toto klinické hodnocení.</p>	<p>1. to update the Agreement with the following:</p> <p>a. Article III paragraph 3 in the Agreement will be deleted in its entirety and replaced with the revised following section: The Clinical Study will not be started in the Study Site before this Agreement becomes valid and effective and other conditions required by relevant legal regulations are fulfilled. Selection of Clinical Study subjects for the Clinical Study will begin during XXX. The entire Clinical Study is planned to be conducted from XXX to XXX. The term of the Clinical Study may be extended or shortened during its course. PPD/Sponsor will inform the Medical Facility and the Investigator of any changes related to the expected term of the conduct of the Clinical Study. Changes of the term of the Clinical Study will not necessitate an amendment hereto.</p> <p>b. The title of the Protocol was changed by Protocol Amendment 4 from „A Randomized, Double-blind, Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg QD) in Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment“ to “A Randomized, Open-label (formerly Double-blind) Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18mg vs 14mg QD) in Combination with Everolimus (5mg QD) in Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment.”</p> <p>c. Exhibit A to the Agreement shall be replaced in its entirety with the new Exhibit A attached to this Amendment 1. Contractual parties confirm that the approximate amount payable to the Institution for this Clinical Study is not affected by this change.</p>
<p>2. Dodatek 1 se podpisem smluvních stran stane součástí smlouvy a veškeré odkazy na smlouvu budou znamenat odkaz na smlouvu včetně dodatku 1.</p>	<p>2. Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p>
<p>3. Všechna ostatní ustanovení a podmínky smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. V případě</p>	<p>3. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of</p>

jakéhokoli rozporu mezi ustanoveními smlouvy a tohoto dodatku 1 budou rozhodující a řídicí ustanovení tohoto dodatku 1.	any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.
4. Veškerá použitá terminologie, která není blíže definována v tomto dodatku 1 bude mít stejný význam jako je uvedeno ve smlouvě.	4. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.
<i>Toto místo bylo záměrně ponecháno prázdné; podpisy smluvních stran jsou uvedeny na následující straně.</i>	<i>This space has been intentionally left blank; the signatures of the Parties are on the following page.</i>

NA DŮKAZ SOUHLASU se zněním dodatku 1 připojují smluvní strany své podpisy níže.	IN WITNESS OF THEIR CONSENT to this Amendment 1, the Parties have signed below.
---	--

Zadavatel/Sponsor: Eisai Ltd.

Podpis/Signature: _____

Jméno/Name: _____

Pozice/Title: _____

Datum/Date: _____

PPD:

Podpis/Signature: _____

Jméno/Name: _____

Pozice/Title: _____

Datum/Date: _____

Poskytovatel/Medical Facility: Fakultní nemocnice v Motole

Podpis/Signature: _____

Jméno/Name: xxxxxxxxxx

Pozice/Title: ředitel / director

Datum/Date: _____

Zkoušející/Investigator:

Beru na vědomí a souhlasím/I Acknowledge and Agree

Podpis/Signature: _____

Jméno/Name: XXX

Datum/Date: _____

Příloha A Rozpis Plateb	Exhibit A Payment Schedule
------------------------------------	---------------------------------------

XXX