

**AMENDMENT NO. 1 TO THE
CLINICAL TRIAL AGREEMENT**

This Amendment No. 1 (“**Amendment**”) to that certain Clinical Trial Agreement dated May 14, 2019 (the “**Agreement**”) by and between

Fakultní nemocnice Hradec Králové (the “**Provider**”), located at Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Czech Republic, IČO (Company ID): 00179906, Tax ID: CZ00179906, represented by prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c., director,

[REDACTED] (the “**Investigator**”), with a place of employment at Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové, Czech Republic

and

Exelixis, Inc., (the “**Sponsor**”) located at 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, U.S.A., legally represented in European Union by Pharmaceutical Research Associates Group B.V., located at Van Swietenlaan 6, 9728NZ, Groningen, The Netherlands (“**PRA NL**”),

each of which are also referred to herein individually as a “**Party**,” and collectively as the “**Parties**,” is hereby entered into by the Parties and become effective as of the day the last Party to subscribe below and the Amendment will be published in the Contract Register by the statutory deadline, with the Parties wishing to be bound by it as of 12 July 2019, when the Amendment to the Protocol was approved by the relevant state authorities (“**Amendment Effective Date**”).

Furthermore, under a special Power of Attorney issued on October 08, 2019, Sponsor has appointed and authorized **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.** (“**PRA**”), located at Jankovcova 1569/2c, Post Code

**DODATEK Č. 1 KE SMLOUVĚ O
PROVEDENÍ KLINICKÉHO
HODNOCENÍ**

Tento Dodatek č. 1 („**Dodatek**“) k uvedené Smlouvě o provedení klinického hodnocení ze dne 14. května 2019 (dále jen „**Smlouva**“) mezi

Fakultní nemocnicí Hradec Králové (dale „**Poskytovatel**“), se sídlem Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové, Česká republika, IČO: 00179906, DIČ: CZ00179906, zastoupenou prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc., dr. h. c., ředitelem,

[REDACTED] (dále jen „**Zkoušející**“), s místem výkonu povolání ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové, Česká republika

a

společností **Exelixis, Inc.**, (dále jen „**Zadavatel**“) se sídlem v 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, USA, právně zastoupenou v Evropské Unii společností Pharmaceutical Research Associates Group B.V., se sídlem Van Swietenlaan 6, 9728NZ, Groningen, Holandsko (dále jen „**PRA NL**“),

z nichž každý je zde také označován jednotlivě jako „**Strana**“ a společně jako „**Strany**“, je uzavřen Stranami a nabývá účinnosti dne, kdy poslední ze Stran připojí níže svůj podpis a Dodatek bude uveřejněn v registru smluv v zákonném termínu, s tím, že smluvní strany si přejí být ním vázány od 12. července 2019, kdy došlo ke schválení lékařských změn Protokolu příslušnými státními orgány („**Datum účinnosti Dodatku**“).

Dále, na základě zvláštní plné moci vydané dne 8. října 2019 zadavatel jmenoval a zplnomocnil **Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o.** („**PRA**“) se sídlem Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00, Praha 7,

(PSC): 170 00, Praha 7, Czech Republic, IČ (company ID number): 27636852, the limited liability company duly registered in the Commercial Register of the Czech Republic maintained by the Municipal Court in Prague, Section C, Entry 120574, represented by [REDACTED], to execute this Amendment in the name and on behalf of the Sponsor, thus binding Sponsor to the duties and obligations set out in this Amendment.

Česká republika, IČ: 27636852, společnost s ručeným omezeným řádně zapsanou v Obchodním rejstříku České republiky vedeném Městským soudem v Praze oddíl C vložka 120574, zastoupenou [REDACTED], k podpisu tohoto Dodatku jménem zadavatele, čímž zaváže zadavatele k povinnostem a závazkům stanoveným v tomto Dodatku.

RECITALS:

WHEREAS, the Parties executed the Agreement to conduct a clinical study with the title “**A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous Systemic Anticancer Therapy**”, Protocol **XL184-312** (hereinafter referred to as “**Study**”); and

WHEREAS, the Study Protocol has been amended to include new or different Study activities under Study Protocol Amendment 1 (“**Protocol Amendment 1**”); and

WHEREAS, the Parties now desire to make certain modifications to the Agreement to account for changes to the Study activities and costs under Protocol Amendment 1, all as set forth in this Amendment;

NOW THEREFORE, in consideration of the premises and mutual covenants herein contained, and for other good consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the Parties hereto agree as follows:

AGREEMENT:

A. Effective as of the Amendment Effective Date, the Parties hereby agree as follows:

1. Invoice submission. [REDACTED]

ODŮVODNĚNÍ:

VZHLEDEM K TOMU, že Strany uzavřely Smlouvu za účelem provedení klinické studie s názvem „**Randomizované, kontrolované klinické hodnocení fáze 3 porovnávající cabozantinib (XL184) v kombinaci s atezolizumabem a sorafenib u pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem, kteří dosud nepodstoupili systémovou protinádorovou léčbu**“, protokol **XL184-312** (dále jen jako „**Studie**“); a

VZHLEDEM K TOMU, že Protokol Studie byl upraven tak, aby zahrnoval nové nebo jiné studijní činnosti podle Dodatku 1 k Protokolu („**Dodatek 1 k Protokolu**“); a

VZHLEDEM K TOMU, že Strany si nyní přejí provést určité úpravy Smlouvy, které popisují změny studijních činností a náklady podle Dodatku 1 k Protokolu, vše tak, jak je uvedeno v tomto Dodatku;

PROTO NYNÍ s ohledem na zde obsažené předpoklady a vzájemné Smlouvy a dohody spolu s řádným a hodnotným protiplněním, jehož dostatečnost je tímto uznána, se strany dohodly takto:

DOHODA:

A. S účinností k Datu účinnosti Dodatku se Strany dohodly takto:

1. Předložení faktur. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

C. Parties hereby mutually agree that Section 2 g), letter (i) of the Agreement is hereby amended and further reads as follows: “Expected maximum amount of the total payment under this Agreement is CZK 7,123,480”.

C. Strany se vzájemně dohodly, že oddíl 2 g), písmeno i) Smlouvy se mění a dále zní takto: „Předpokládaná hodnota plnění podle této Smlouvy je 7 123 3 480 Kč“.

MISCELLANEOUS:

RŮZNÉ:

1. In other respects, the terms of the Agreement remain unchanged by this Amendment.
 2. This Amendment shall be executed in Czech and English language version, with prevalence to Czech version, in accordance with the Agreement.
 3. This Amendment shall be executed in three counterparts, where the Sponsor shall receive one copy, and the Provider and the Investigator shall each receive one copy.
 4. The parties declare that they have concluded this Amendment by free and serious will, have read and understood its content and, in witness thereof, attach their own signatures.
1. Ostatní ustanovení Smlouvy zůstávají tímto Dodatkem nezměněna.
 2. Tento dodatek je vyhotoven v českém jazykovém znění a v anglickém jazykovém znění, přičemž přednost má české jazykové znění, v souladu se Smlouvou.
 3. Tento Dodatek se vyhotovuje ve třech vyhotoveních, kdy Zadavatel obdrží jedno vyhotovení a Poskytovatel a Zkoušející po jednom vyhotovení.
 4. Smluvní strany prohlašují, že tento Dodatek uzavřely na základě svobodné a vážné vůle, jeho obsah přečetly a porozuměly mu, a na důkaz toho připojují své vlastnoruční podpisy.

[Signature page to follow]

[Následuje stránka s podpisy]

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Amendment Effective Date. **NA DŮKAZ ČEHOŽ** Strany uzavřely tento Dodatek prostřednictvím řádně zmocněných zástupců k uvedenému datu účinnosti.

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES CZ, S.R.O.
acting as authorized representative of Exelixis, Inc / jednající jako zmocněný zástupce společnosti Exelixis, Inc.

By/Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: [REDACTED]

Title/Funkce: [REDACTED]

Date/Datum: 18. 2. 2020

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

By/Podepsal: _____
Authorised Signature / Podpis zmocněného zástupce

Name/Jméno: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.

Title/Funkce: Director / Ředitel

Date/Datum: 9. 3. 2020

[REDACTED]

By/Podepsal: _____

Name/Jméno: [REDACTED]

Title/Funkce: Principal Investigator / Hlavní zkoušející

Date/Datum: 6. 3. 2020

EXHIBIT B	PŘÍLOHA B
Revised Budget in English	Revidovaný rozpočet v anglickém jazyce

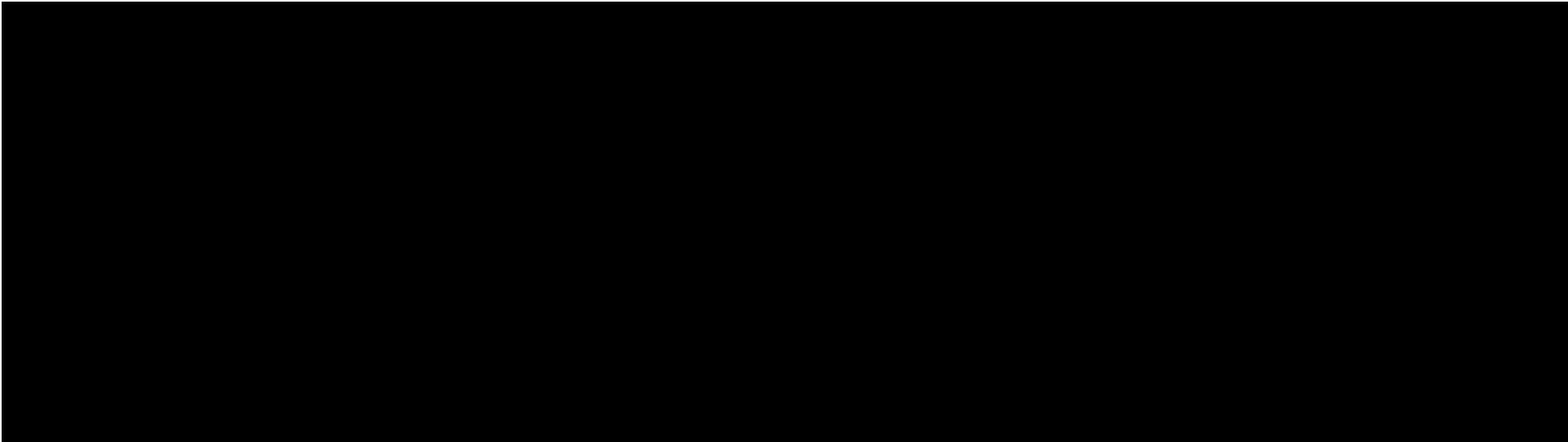
Budget - Exelixis, Inc.

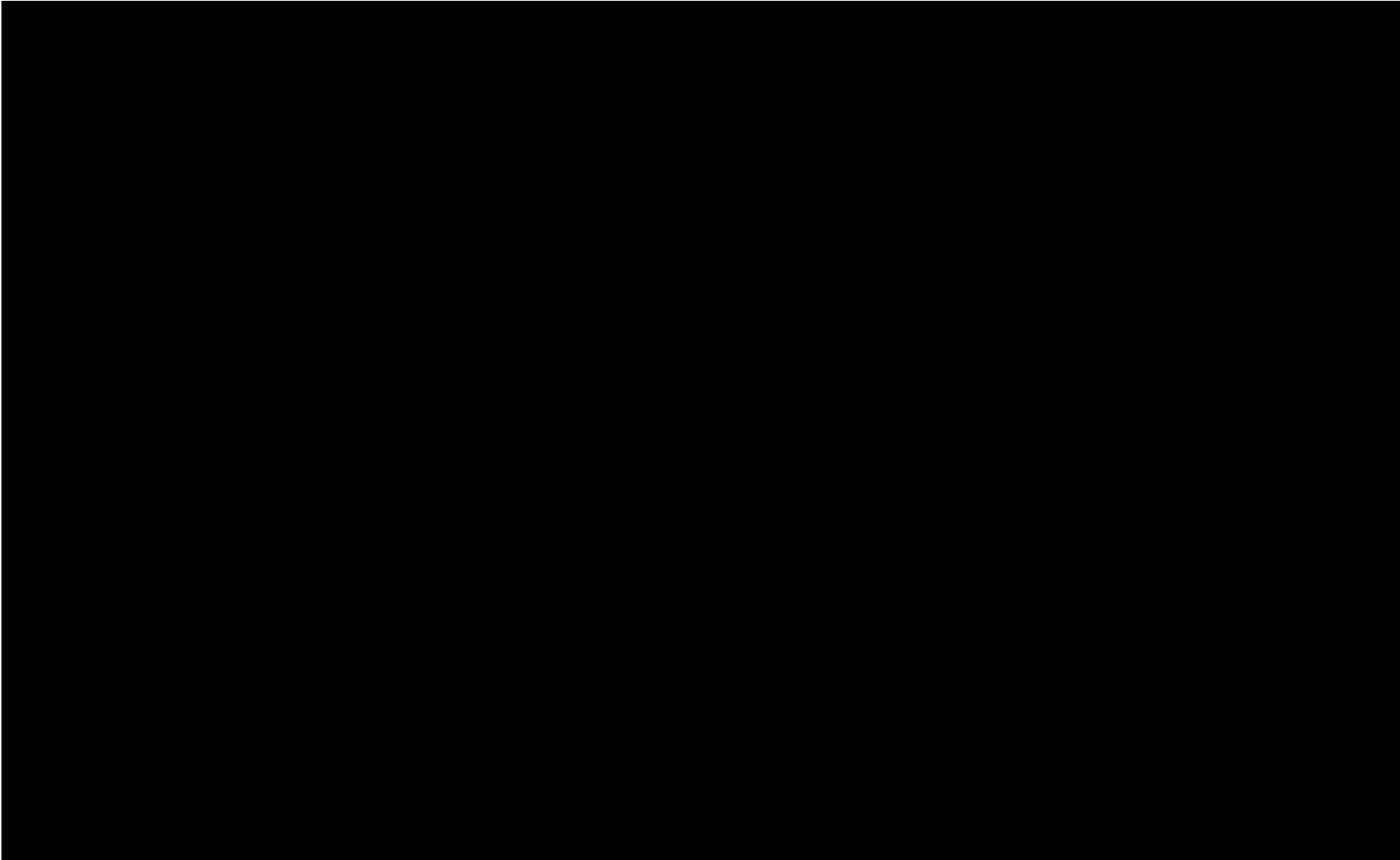
Protocol Amendment 1.0; 12 April 2019; XL184-312 - CZECH REPUBLIC

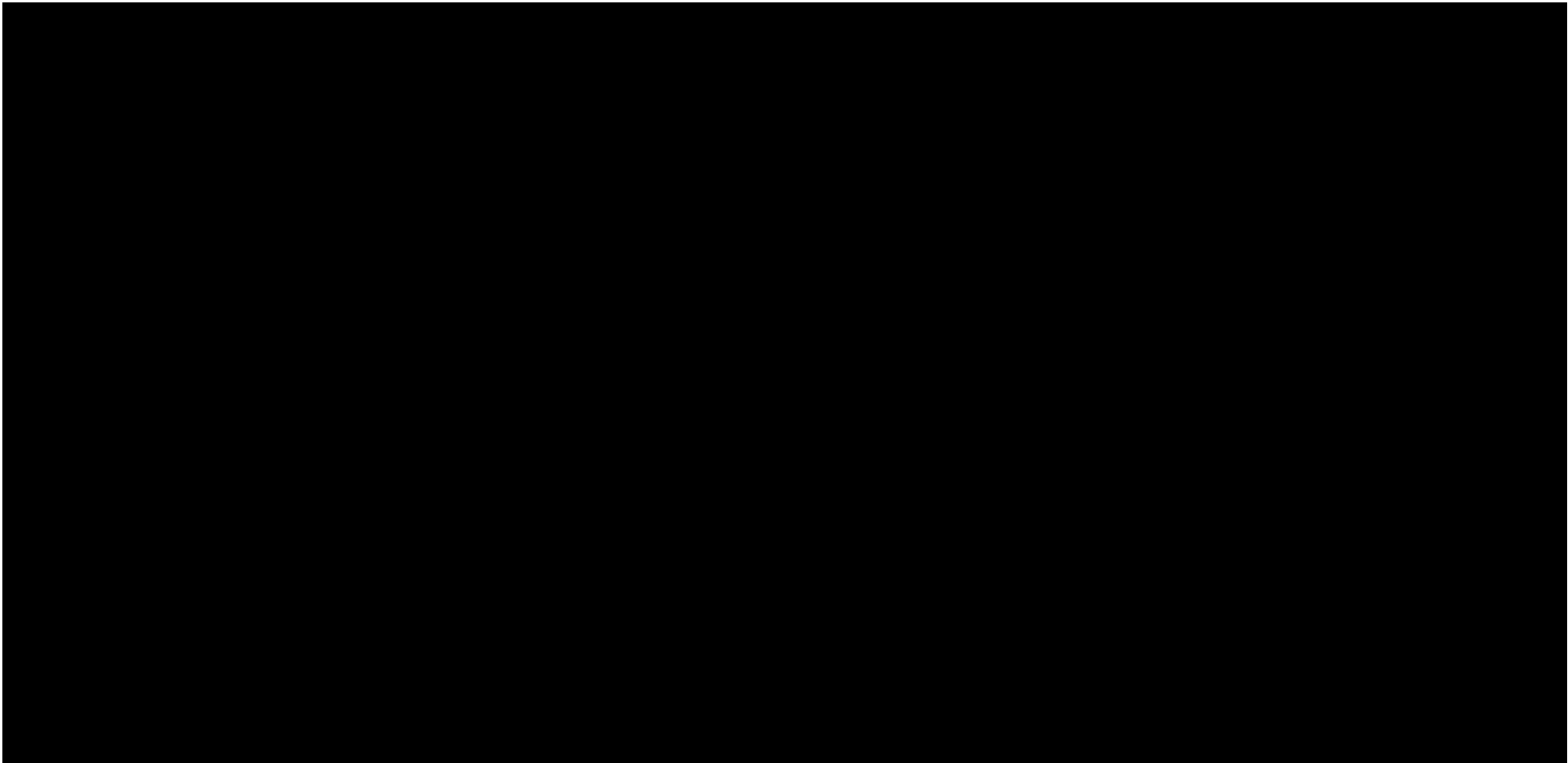
Price (In Local Currency): [REDACTED]

Institution: Fakultní nemocnice Hradec Kralove

Investigator: [REDACTED]







[REDACTED]

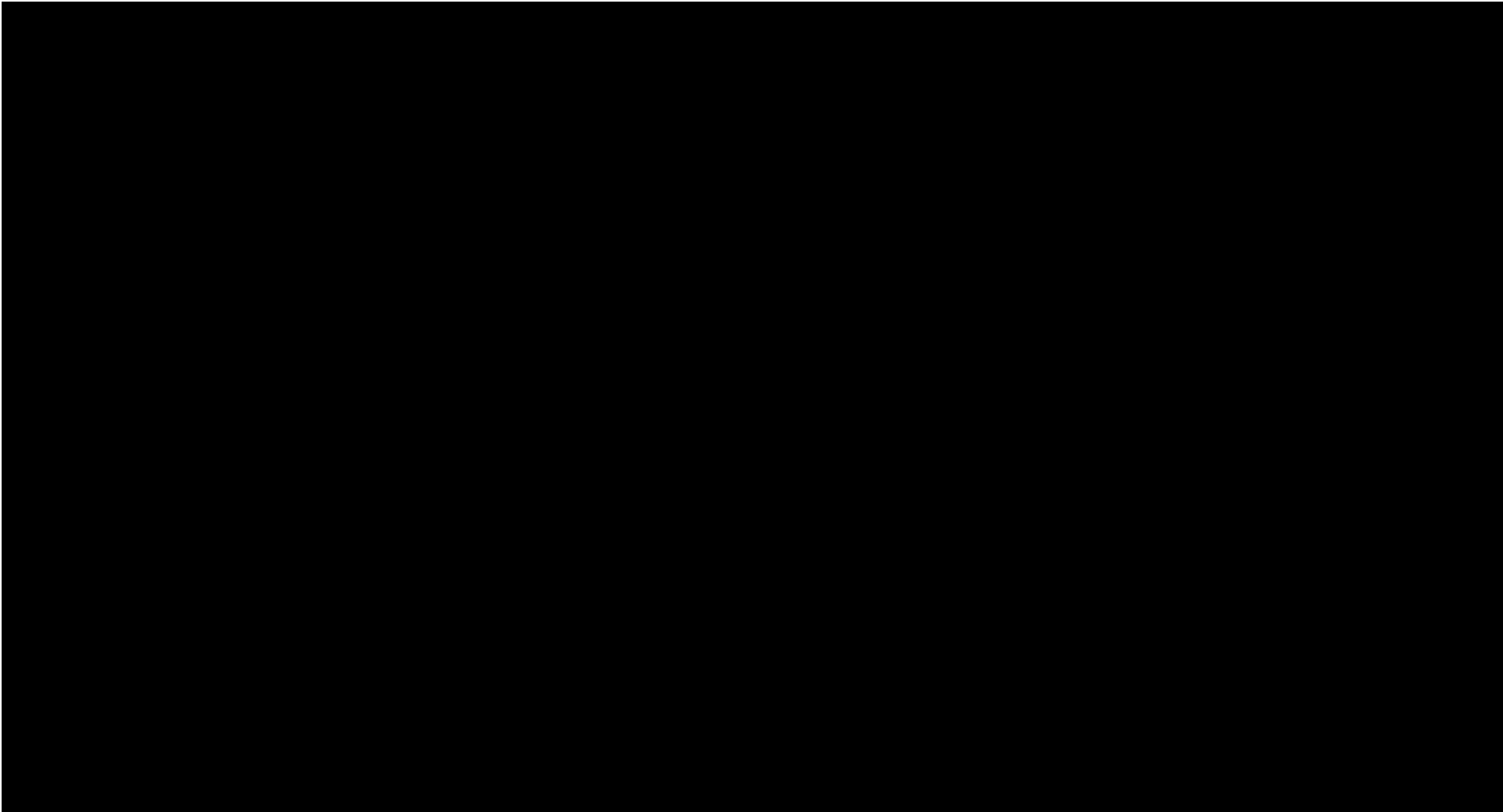
Price (In Local Currency):

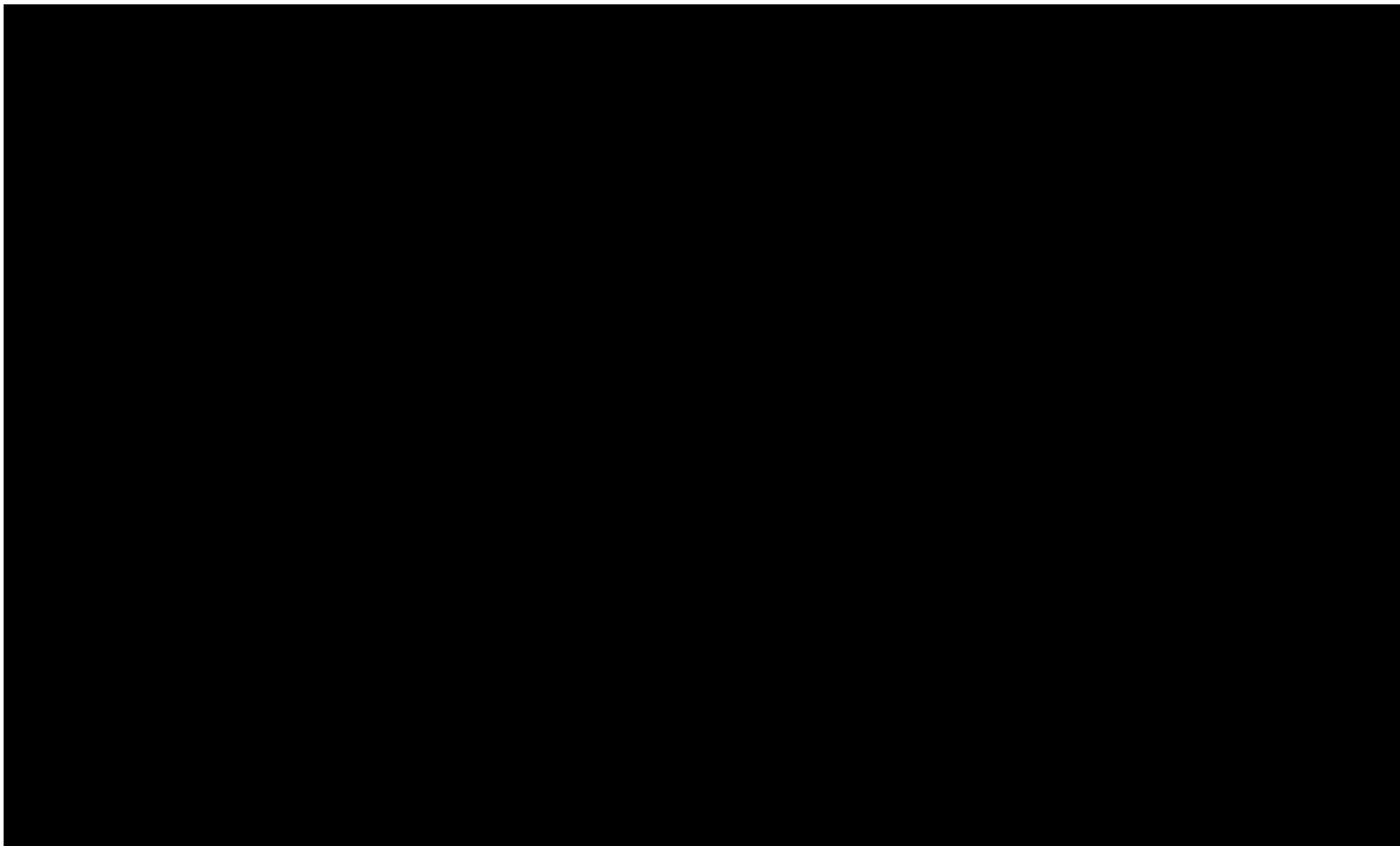
[REDACTED]

[REDACTED]

Institution: Fakultní nemocnice Hradec Kralove

[REDACTED]



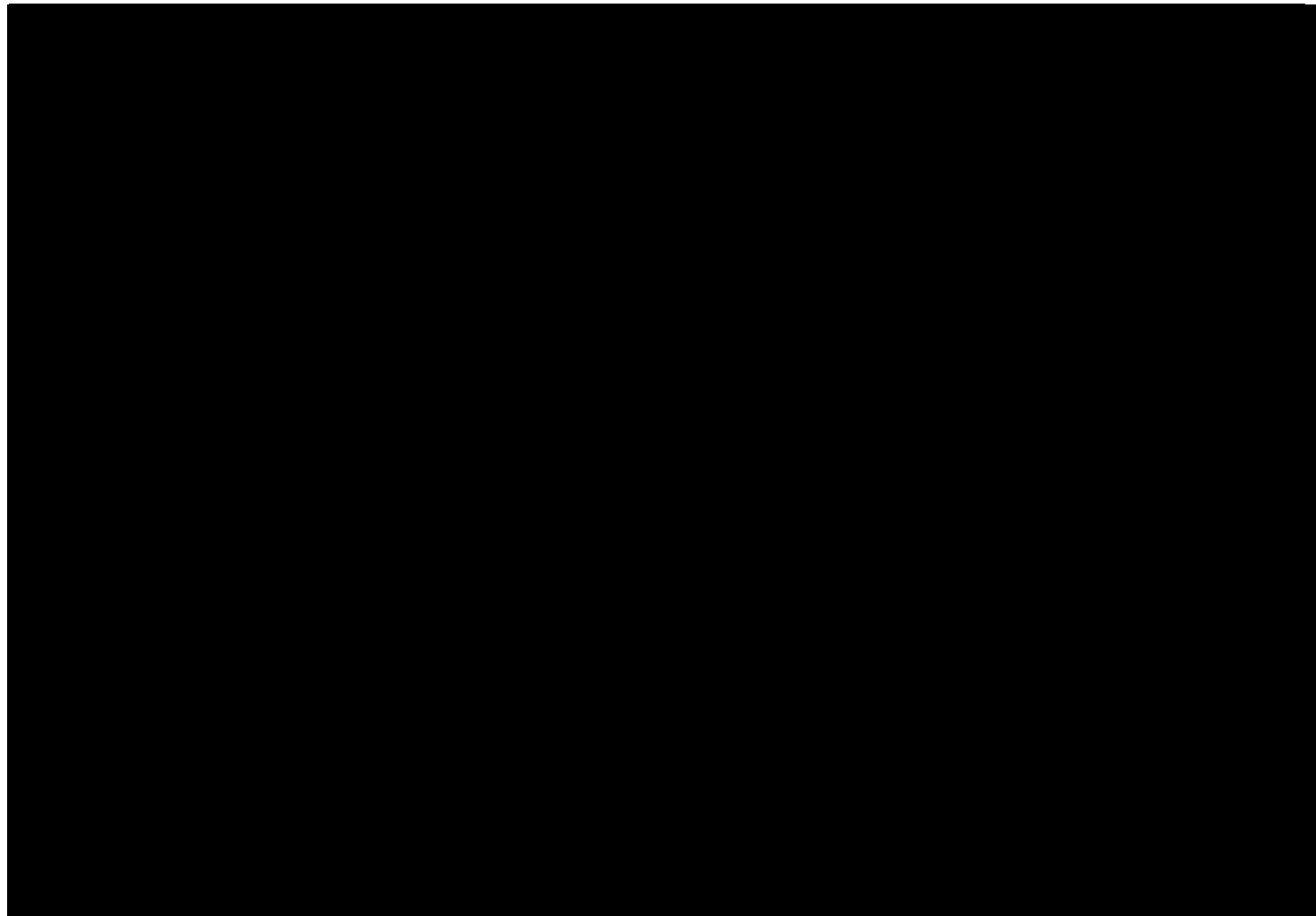


[REDACTED]
Budget - Exelixis, Inc.
Protocol Amendment 1.0; 12 April 2019; XL184-312 - CZECH REPUBLIC

Price (In Local Currency): [REDACTED]

Institution: Fakultni nemocnice Hradec Kralove

Investigator: [REDACTED]



[REDACTED]
Budget - Exelixis, Inc.

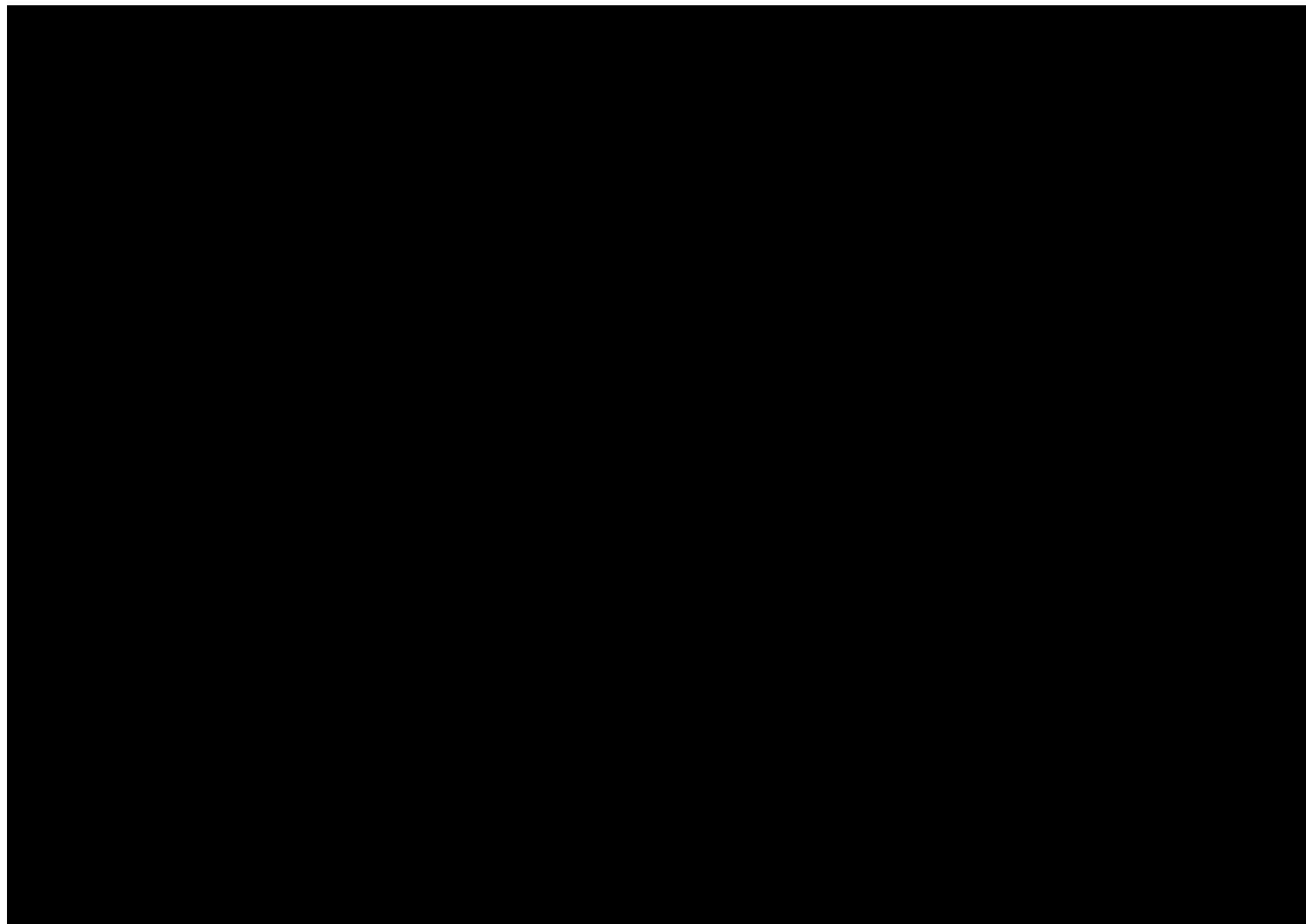
Protocol Amendment 1.0; 12 April 2019; XL184-312 - CZECH REPUBLIC

Price (In Local Currency):

[REDACTED]

Institution: Fakultni nemocnice Hradec Kralove

Investigator: [REDACTED]



[REDACTED]

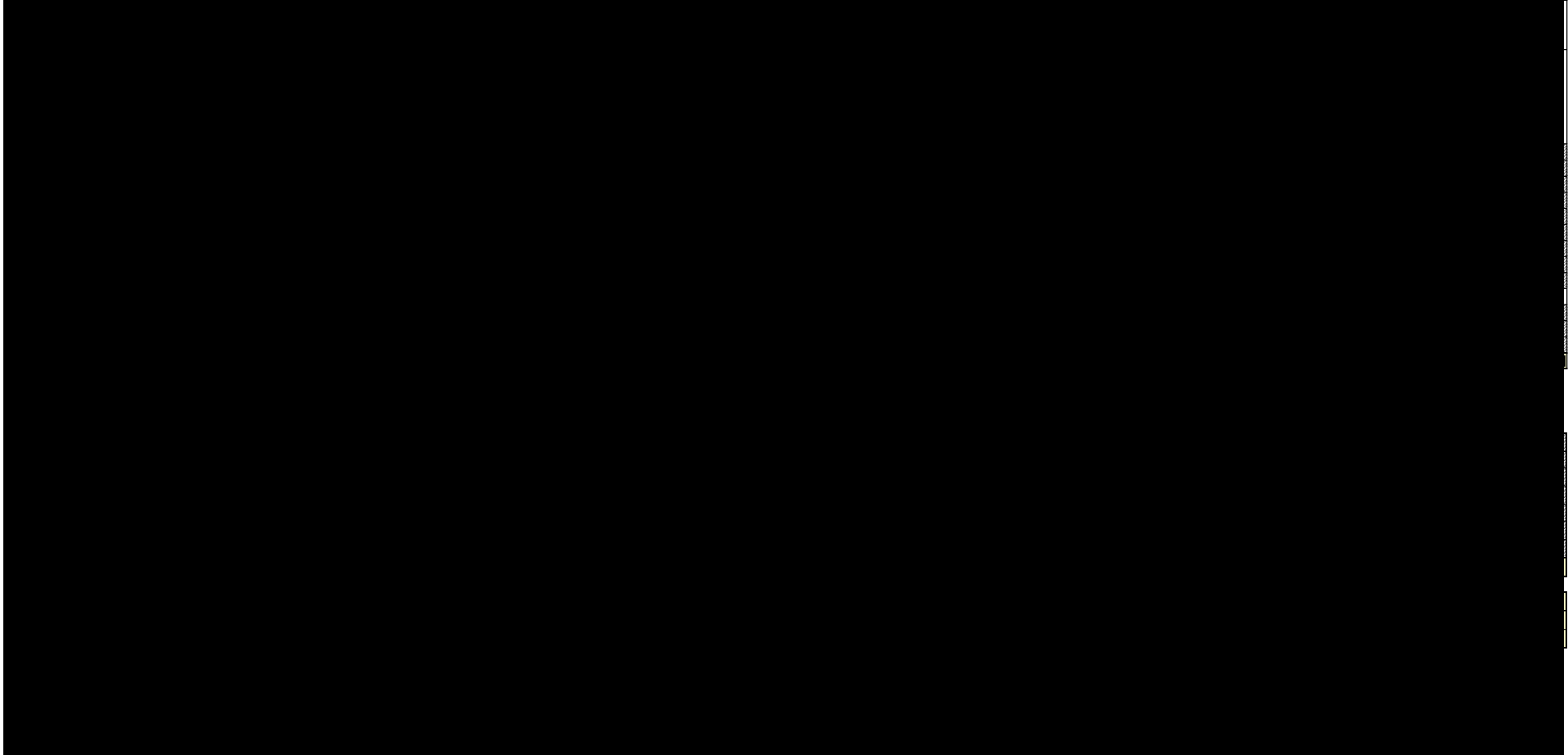
[REDACTED]

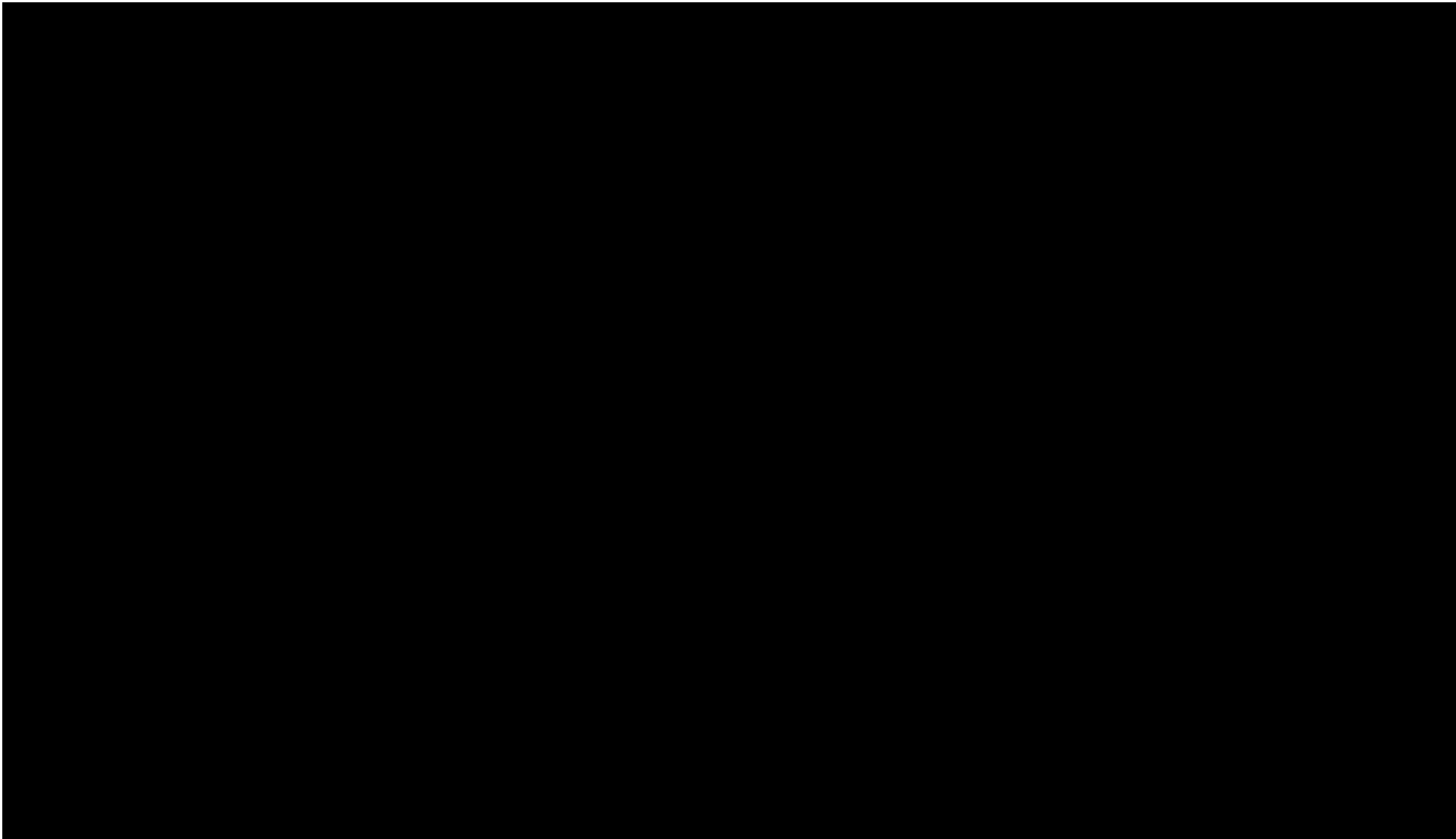
Price (in Local Currency):

[REDACTED]

Institution: Fakultní nemocnice Hradec Kralove

[REDACTED]





[REDACTED]

Rozpočet - Exelixis, Inc.
Protokol číslo XL184-312 - ČESKÁ REPUBLIKA

[REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zkoušející lékař: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

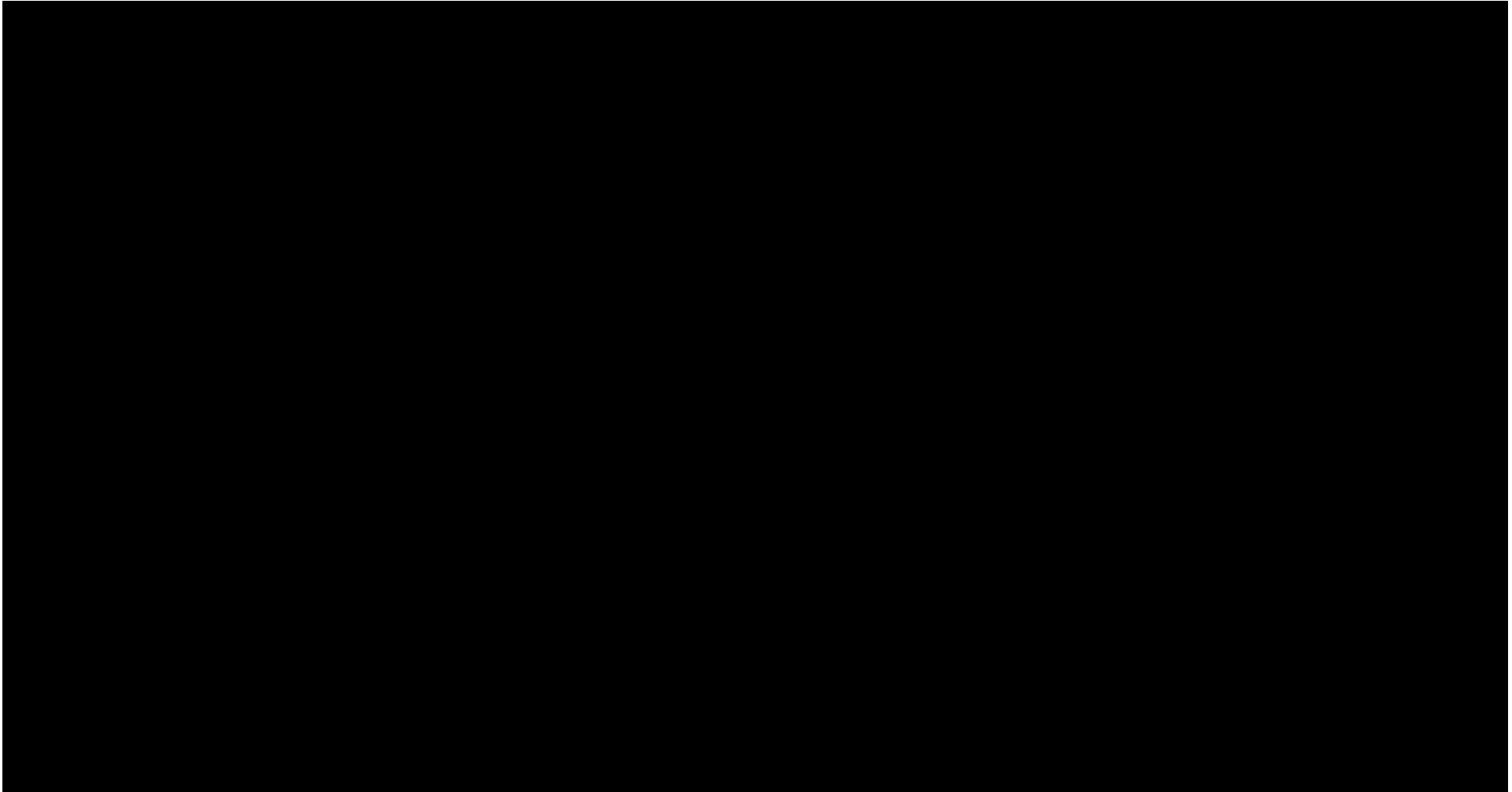
[REDACTED]

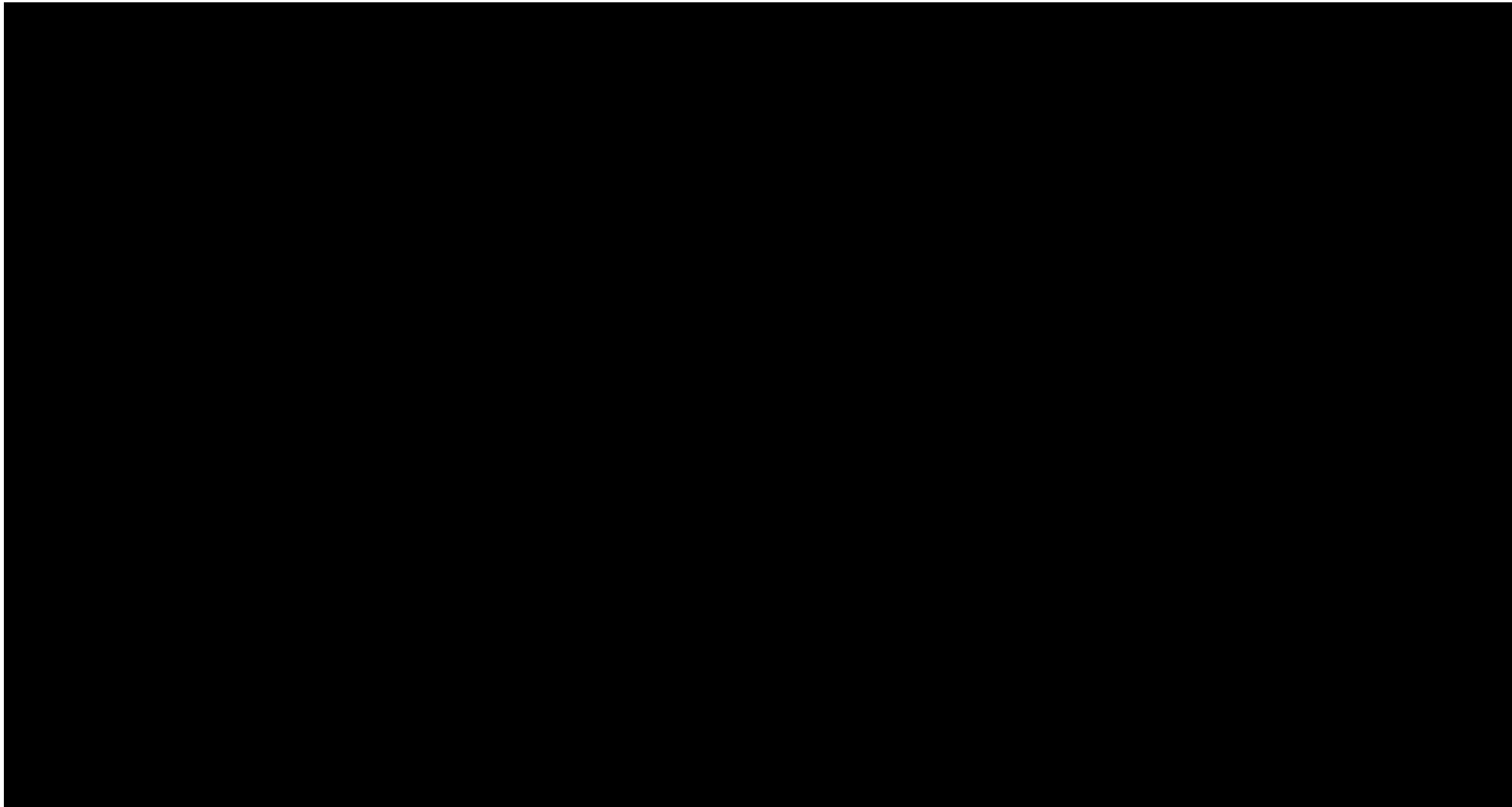
Rozpočet - Exelixis, Inc.
Dodatek k Protokolu 1.0; 12. dubna 2019; XL184-312 - ČESKÁ REPUBLIKA

Cena (v místní měně): [REDACTED]

Zkoušející lékař: [REDACTED]

[REDACTED]





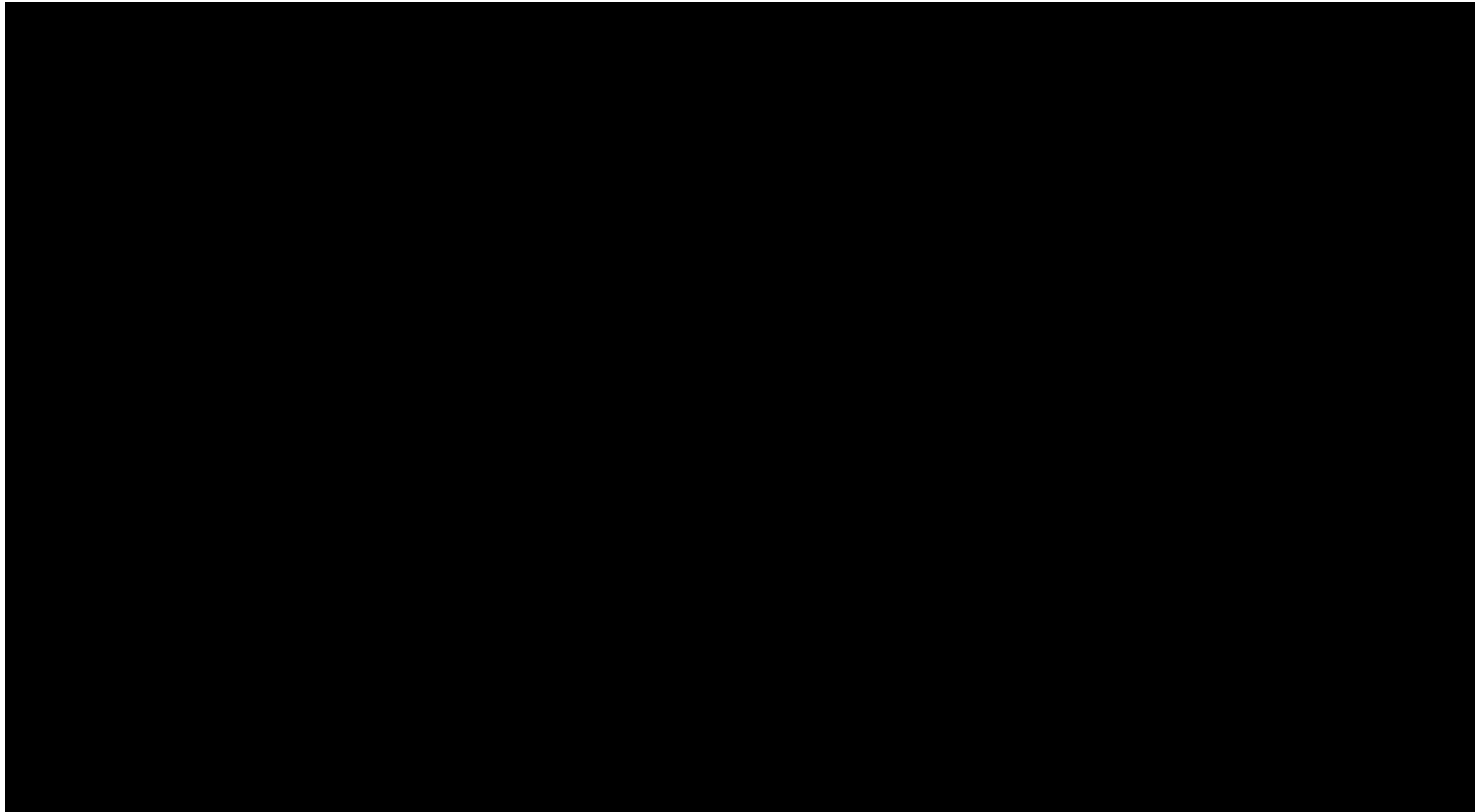
[REDACTED]

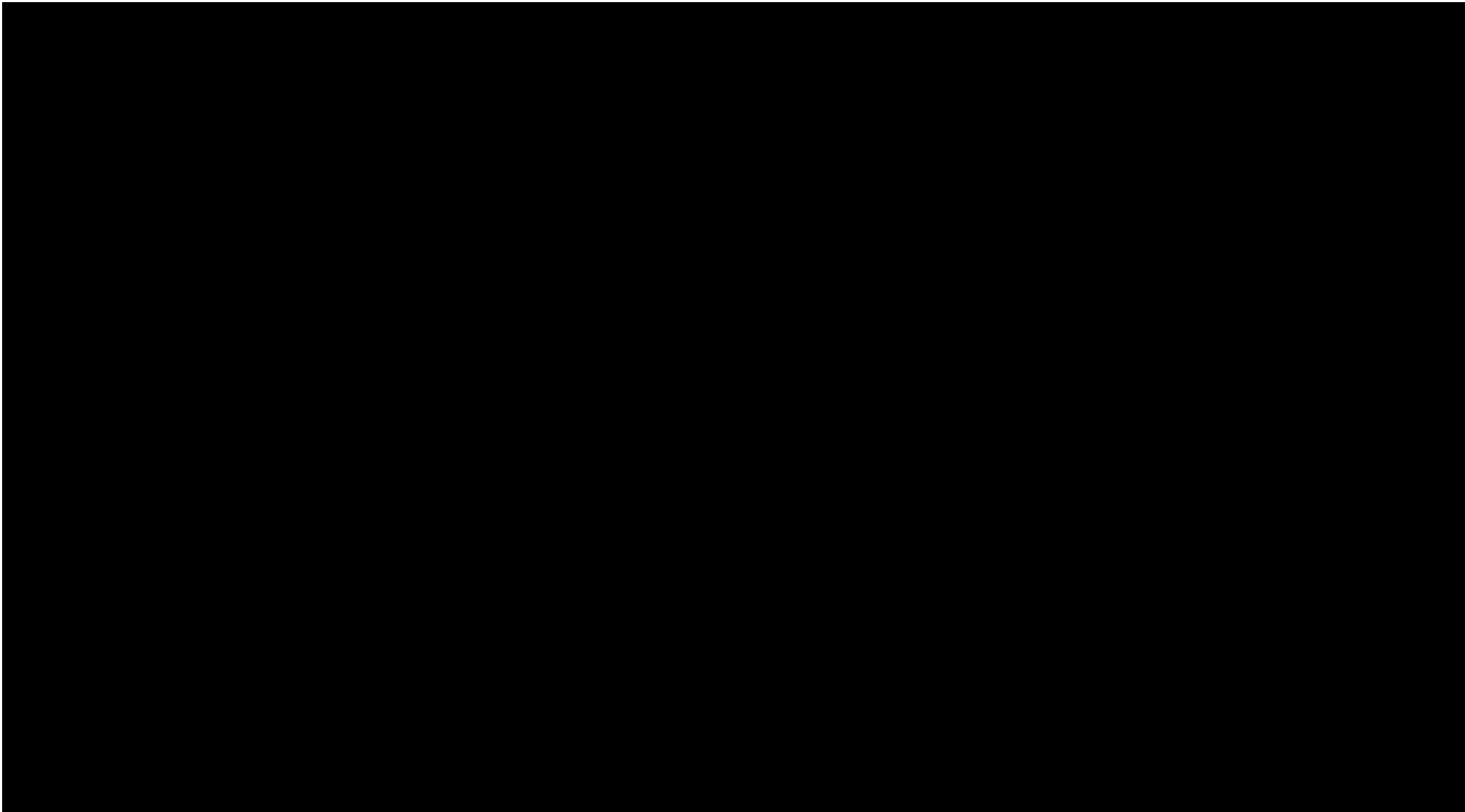
Cena (v místní měně): [REDACTED]

[REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

[REDACTED]





[REDACTED]

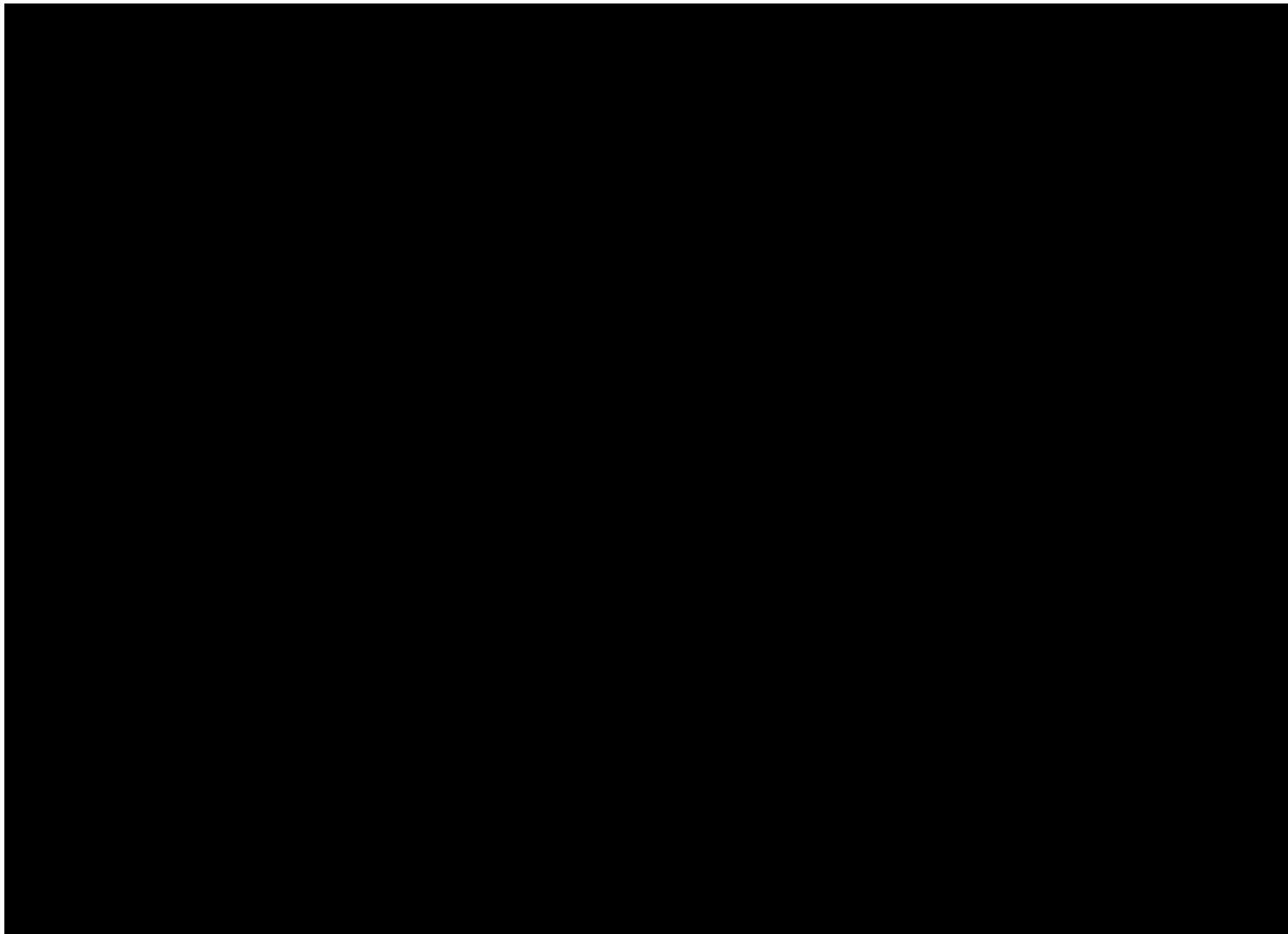
Rozpočet - Exelixis, Inc.
Dodatek k Protokolu 1.0; 12. dubna 2019; XL184-312 - ČESKÁ REPUBLIKA

Cena (v místní měně):

[REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zkoušející lékař: [REDACTED]

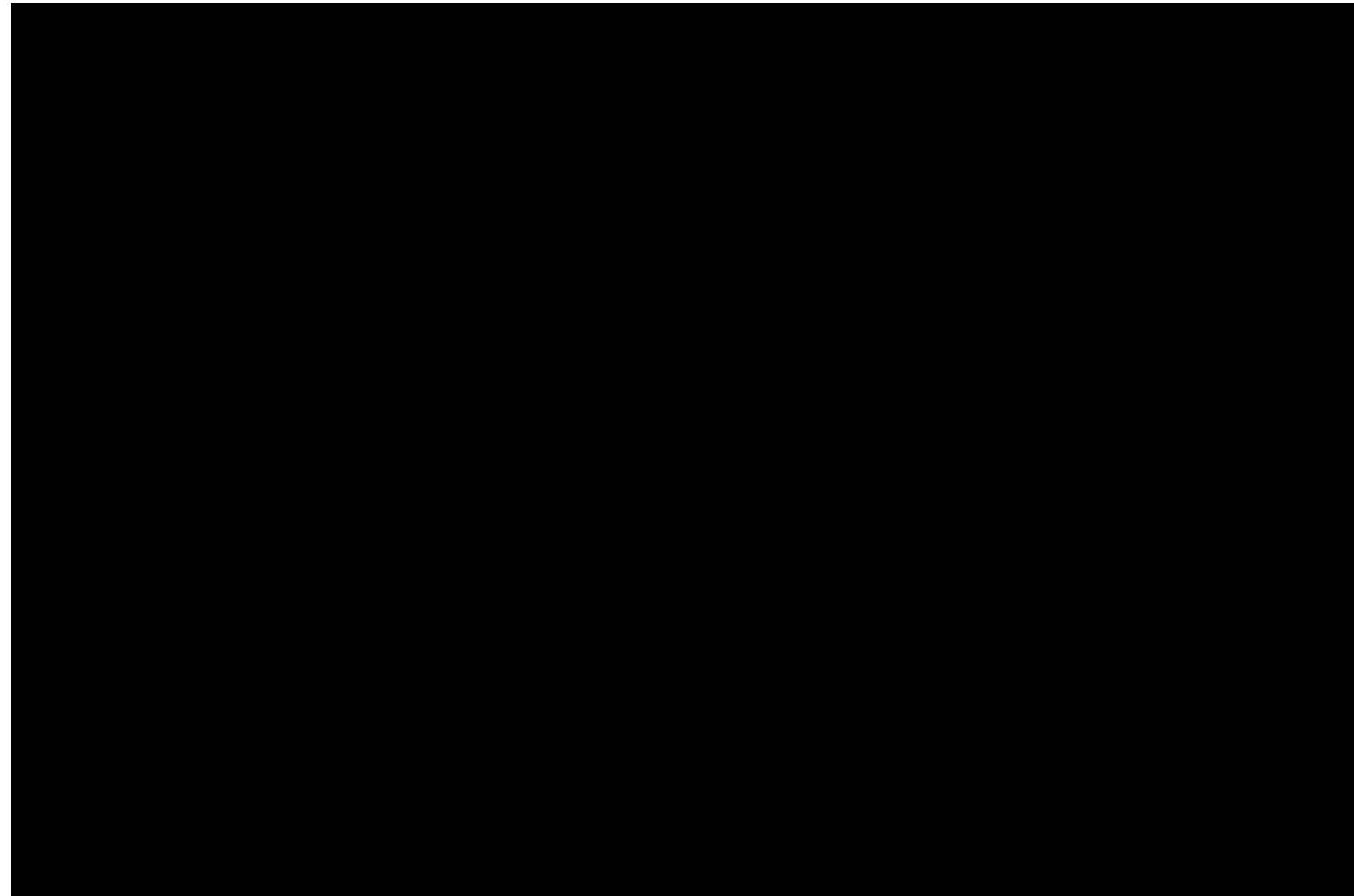


[REDACTED]
Rozpočet - Exelixis, Inc.
Dodatek k Protokolu 1.0; 12. dubna 2019; XL184-312 - ČESKÁ REPUBLIKA

Cena (v místní měně): [REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zkoušející lékař: [REDACTED]

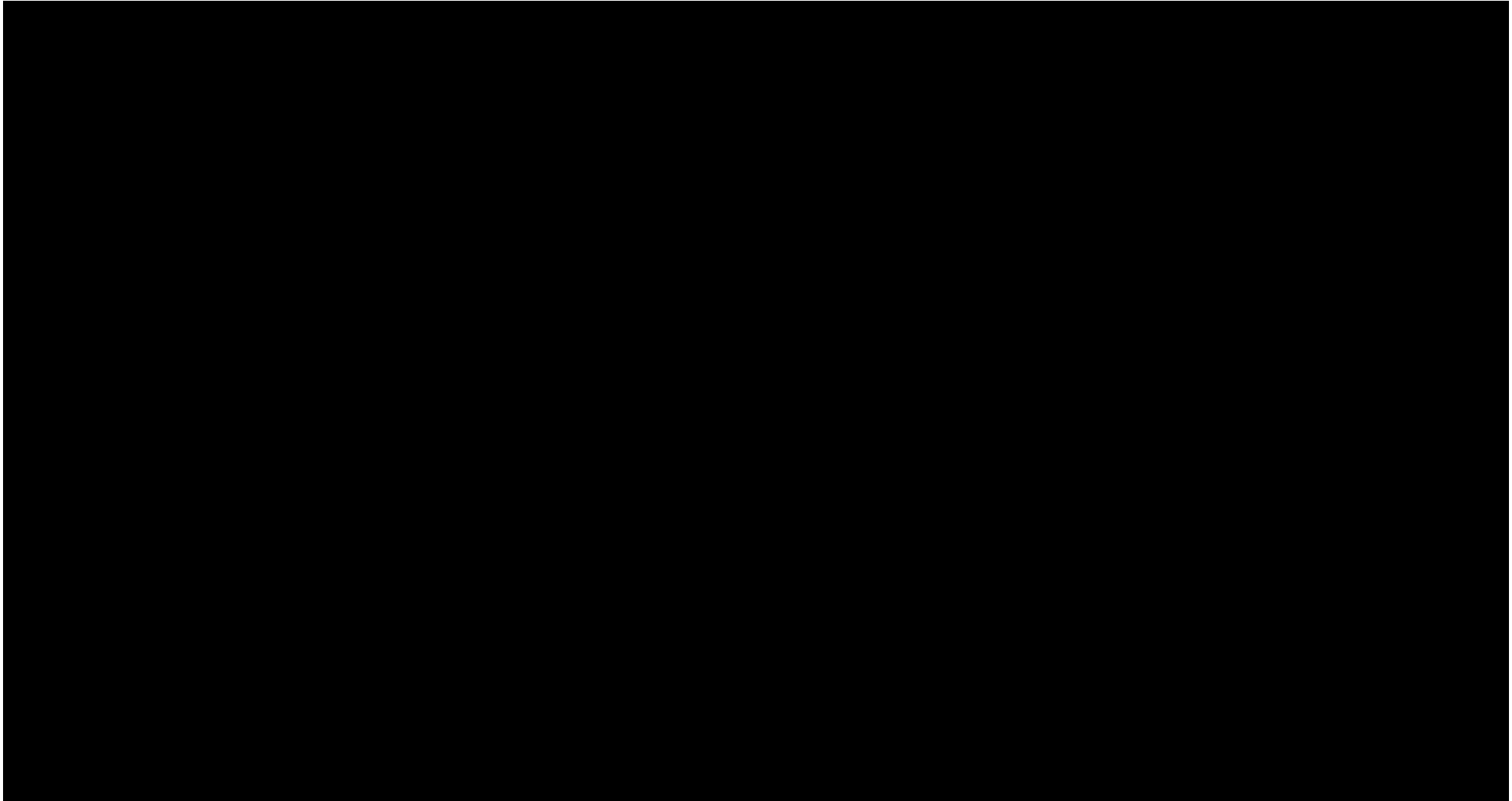


[REDACTED]

Cena (v místní měně): [REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

[REDACTED]



[REDACTED]

Rozpočet - Exelixis, Inc.

Dodatek k Protokolu 1.0; 12. dubna 2019; XL184-312 - ČESKÁ REPUBLIKA

Cena (v místní měně): [REDACTED] [REDACTED]

Zdravotnické zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zkoušející lékař: [REDACTED]

[REDACTED]