

M E D P A C E

Amendment # 1 to the Clinical Trial Agreement Between Fakultní nemocnice v Motole and Exelixis, Inc. This amendment to the Clinical Trial Agreement (the "Amendment") is effective on the day of publishing in contract registry (the "Amendment Effective Date") and is entered by and between Fakultní nemocnice v Motole, state contributory organization with its principal office at V Uvalu 84, 150 06 Praha 5, Czech Republic, ID: 00064203, VAT ID: CZ00064203, represented by [REDACTED] by delegation ("Institution") and Exelixis, Inc. with its principal office and place of business at 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94502, USA ("Sponsor"). Sponsor and Institution are sometimes referred to individually as a party ("Party") or collectively referred to herein as parties (the "Parties"). Furthermore, under a special Power of Attorney, Sponsor has appointed and authorized Medpace Clinical Research, LLC, with its principal office and place of business at 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227, USA ("Medpace"), 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. RECITALS: WHEREAS, Institution and Sponsor entered into a Bipartite Clinical Trial Agreement valid as of 10-Feb-2020 and effective as of 14-Feb-2020 (the "Agreement") pursuant to which Institution is conducting a study based on Protocol No. XL184-313, entitled "A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk" (the "Study"); and	Dodatek č.1 ke Smlouvě o klinickém hodnocení mezi Fakultní nemocnicí v Motole, a společností Exelixis, Inc. Tento dodatek ke Smlouvě o klinickém hodnocení (dále jen „Dodatek“), který nabývá účinnosti dnem zveřejnění v registru smluv (dále jen „Datum účinnosti“) se uzavírá mezi Fakultní nemocnicí v Motole, státní příspěvkovou organizací s hlavním sídlem V Uvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, IČO: 00064203, DIČ: CZ00064203, zastoupenou [REDACTED] na základě pověření (dále jen „poskytovatel zdravotních služeb“ nebo „poskytovatel“) a společností Exelixis, Inc. s hlavním sídlem a místem podnikání na adrese 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94502, USA, (dále jen „Zadavatel“). Zadavatel a poskytovatel jsou v některých případech v tomto dokumentu společně označovány jako smluvní strany (dále jen „strany“). Dále na základě zvláštní plné moci Zadavatel jmenoval a pověřil společnost Medpace Clinical Research, LLC, se sídlem a místem podnikání na adrese 5375 Medpace Way, Cincinnati, Ohio 45227, USA (dále jen „společnost Medpace“) (dále jen „společnost Medpace“), aby uzavřela tento Dodatek jménem a v zastoupení Zadavatele, a tím zavázala Zadavatele k povinnostem stanoveným v tomto Dodatku. PREAMBULE: VZHLEDEM K TOMU, ŽE Poskytovatel zdravotních služeb a Zadavatel uzavřeli dvoustranou smlouvu o klinickém hodnocení s platností ke dni 10. února 2020 a účinností ke dni 14. února 2020 (dále jen „Smlouva“) podle které Poskytovatel zdravotních služeb provádí Klinické hodnocení podle protokolu č. XL184-313, nazvané "Randomizovaná, dvojité zaslepená, kontrolovaná klinická studie fáze 3 cabozantinibu v kombinaci s nivolumabem a ipilimumabem v porovnání s nivolumabem a ipilimumabem u subjektů s dříve neléčeným pokročilým nebo metastatickým renálním buněčným karcinomem se středně vysokým až
---	---

WHEREAS, the Parties now desire to amend the Agreement to update payment schedule (<i>Payment Schedule and Budget</i>) of the Agreement to reflect additional costs for the performance of the Study resulting from Protocol Amendment Number 2 dated the 9th of January 2020, all as set forth below. NOW THEREFORE, in consideration of the premises and mutual covenants herein contained, and for other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the Parties hereto agree as follows: AGREEMENT: 1. Amendment of the Agreement The Parties hereby agree to amend the terms of the Agreement as provided below, effective as of the Amendment Effective Date. To the extent that the Agreement is explicitly amended by this Amendment, the terms of this Amendment will control where the terms of the Agreement are contrary to or conflict with the following provisions. Where the Agreement is not explicitly amended, the terms of the Agreement will remain in full force and effect. Capitalized terms used in this Amendment that are not otherwise defined herein shall have the same meanings as such terms have in the Agreement. The Parties hereby further agree as follows: 1.1 A / Update to Payment Schedule and Budget. The section entitled "Experimental and Control Arm" within the budget table of the Agreement, shall be updated to add the following items: - - B/ In connection with point A of this section, the Parties acknowledge that the expected	vysokým rizikem" (dále jen „Klinické hodnocení“); a VZHLEDEM K TOMU, ŽE si Strany nyní přejí pozměnit tuto Smlouvu aktualizací platebních příloh (Rozvrh plateb a Rozpočet) této Smlouvy, aby odrážela dodatečné náklady na provedení Klinického hodnocení vyplývající z dodatku č. 2 k protokolu ze dne 9. ledna 2020, vše jak je uvedeno níže. PROTO SE NYNÍ s ohledem na výše uvedenou preambuli, vzájemná ujednání a přísliby vyjádřené v tomto Dodatku a v souladu s dalšími řádnými a přiměřenými faktory, jejichž přijetí a přiměřenost se tímto potvrzuje, Smluvní strany dohodly na následujícím: SMLOUVA: 1. Dodatek ke Smlouvě Strany se tímto dohodly na změně ustanovení této Smlouvy, jak je uvedeno níže, s účinností ke Dni účinnosti tohoto Dodatku. Ustanovení tohoto Dodatku, který tímto výslovně mění uzavřenou Smlouvu, budou nadřazena ustanovením Smlouvy, která jsou v rozporu s následujícími ustanoveními. Tam, kde Smlouva není výslovně změněna, zůstanou její ustanovení v platnosti a účinnosti. Pojmy uvedené velkými písmeny v tomto Dodatku, které zde nejsou jinak definovány, mají stejný význam jako tyto pojmy ve Smlouvě. Smluvní strany se tímto dohodly následovně: 1.1. A / Aktualizace Rozvrhu plateb a rozpočtu. Oddíl s názvem „Experimental and Control Arm“ v rozpočtové tabulce, bude aktualizován přidáním následujících položek: - - B/ V souvislosti v bodem A tohoto odstavce smluvní strany konstatují, že se mění i předpokládaná celková částka možná k
---	---

total value of this Agreement listed in par. 10.2 is to be changed to CZK 845 000.00. 1.2 The Parties acknowledge and agree that this Amendment is effective as of the date of Amendment publication in the contract registry. Any costs incurred under the Study after the aforesaid date shall be paid in accordance with this Amendment.	vyplacení uvedená v odst. 10.2. smlouvy, a to tak, že činí částku 845 000,- Kč. 1.2 Strany berou na vědomí a souhlasí s tím, že tento Dodatek je účinný ode dne zveřejnění v registru smluv. Veškeré náklady vzniklé v souvislosti s Klinickým hodnocením po tomto datu se vyplácejí v souladu s tímto Dodatkem.
2. Miscellaneous 2.1 <u>Full Force and Effect</u>. This Amendment amends the terms of the Agreement and is deemed incorporated into, and governed by all other terms of, the Agreement. The provisions of the Agreement remain in full force and effect. 2.2 <u>Further Actions</u>. Each Party shall execute, acknowledge and deliver such further instruments, and do all other acts, as may be necessary or appropriate in order to carry out the purposes and intent of this Amendment. 2.3 <u>Counterparts</u>. This Amendment may be signed in 2 wet-inks counterparts only, each and every one of which shall be deemed an original. <i>SIGNATURE PAGE TO FOLLOW</i>	2. Další ustanovení 2.1 <u>Plná platnost a účinnost</u> Tento Dodatek mění ustanovení Smlouvy a má se za to, že je začleněn do všech ostatních ustanovení Smlouvy a řídí se nimi. Ustanovení Smlouvy zůstávají v plné platnosti a účinnosti. 2.2 <u>Další úkony</u> Každá strana vykonává, uznává a doručuje takové další nástroje a činí všechny ostatní úkony, které mohou být nezbytné nebo vhodné k uskutečnění účelů a záměrů tohoto Dodatku. 2.3 <u>Stejnopisy</u> Tento Dodatek může být podepsán pouze ve 2 vlastnoručních stejnopisech, z nichž každý bude považován za originál. <i>NÁSLEDUJE STRÁNKA S PODPISY</i>

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment by proper persons thereunto duly authorized.

NA DŮKAZ ČEHOŽ smluvní strany podepsaly tento Dodatek prostřednictvím k tomu řádně oprávněných osob.

Medpace Clinical Research on behalf of Institution / Poskytovatel zdravotních služeb
Exelixis, Inc. / Společnost Medpace Clinical
Research jménem Exelixis, Inc.

By / Podepsal/a: _____

By / Podepsal/a: _____

Name / Jméno: _____

Name / Jméno: _____

Title / Funkce: _____

Title / Funkce: Under the power of attorney/
na základě pověření

Date / Datum: 11-MAY-2020

Date / Datum: _____

HLAVNÍ ZKOUŠEJÍCÍ PRO UZNÁNÍ A PŘIJETÍ

Read and acknowledged / Přečetla a bere na vědomí:

Signature / Podpis

Date / Datum:

XL184-313

Pracoviště č. _____
EXEL#372671-v2

Page / Strana 4 / of / z 4

FINAL
DOCUMENT
Reviewed by: RG
MEDPACE

PI: [REDACTED]
Institution: FN Motol

Exelixis, Inc.
XL184-313 – CZECH REPUBLIC
Payment Schedule

Payments: Payment should be made to the following:

Payee Name:	Fakultní nemocnice v Motole
Payee Address:	V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Czech Republic
Bank account	17937051/0710
SWIFT code	CNBACZPP
IBAN code	CZ42 0710 0000 0000 1793 7051
Bank name and address	Česka národní banka, Na Příkopě 28, Praha 1, 115 03, Czech Republic

Proforma Invoice Contact Email:
support@drugdevglobal.com

Invoices: Payment is without VAT. Payments will be made on the basis of invoicing by the Institution according to the calculation of performed visits provided by Sponsor and approved by Investigator. Invoicing will be made as needed, however, no later than 30th November of the current year. All original invoices pertaining to the Study must be submitted for reimbursement to DrugDev Payments at the following address and shall include a correct itemization for all fees, supporting documentation, and a site invoice reference number:

The following information must be included on invoice to ensure prompt payment:

Site Invoice Reference Number:
Principal Investigator:
Complete Protocol Number:
Subject ID Number:
Date of Service:
Description of Service:
Third party documentation (if applicable):

Invoice Submission:

Invoices should be prepared and submitted to:

Exelixis, Inc.
XL184-313 – ČESKÁ REPUBLIKA
Rozvrh plateb

Platby: Platba bude provedena podle následujících údajů:

Jméno příjemce platby:	Fakultní nemocnice v Motole
Adresa příjemce platby:	V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika
Bankovní účet	17937051/0710
SWIFT kód	CNBACZPP
Kód IBAN	CZ42 0710 0000 0000 1793 7051
Název banky a adresa	Česká národní banka, Na Příkopě 28, Praha 1, 115 03, Česká republika

Kontaktní e-mail pro zálohové (pro forma) faktury:
support@drugdevglobal.com

Faktury: Platba je bez DPH. Platba bude prováděna na základě fakturace Poskytovatelem zdravotních služeb dle kalkulace uskutečněných návštěv vytvořené zadavatelem a odsouhlasených zkoušejícím. Fakturace budou probíhat dle potřeby nejpozději však vždy k 30.11.běžného roku.. Všechny originální faktury vztahující se ke Studii je třeba zaslat k úhradě na adresu společnosti DrugDev Payments a musí obsahovat správný výčet všech poplatků, podpůrnou dokumentaci a referenční číslo faktury pracoviště:

Za účelem zajištění rychlé platby, musí být na faktuře uvedeny následující informace:

Referenční číslo faktury pracoviště:
Hlavní zkoušející:
Úplné číslo Protokolu:
ID číslo subjektu
Datum služby:
Popis služby:
Dokumentace od třetí strany (pokud se uplatňuje):

Zaslání faktury:

Faktury je třeba připravit a zaslat na adresu:

PI: Assoc. [REDACTED]
Institution: FN Motol

Exelixis Inc.

In care of: DrugDev Payments
210 Pentonville Rd
London N1 9JY
United Kingdom
IQVIA 5th floor

Global Payment Services at at [REDACTED]
Inside Czech Republic at [REDACTED]

"All invoicing data shall be sent to [REDACTED]
All notices to the Healthcare Provider shall be sent to FNM (Motol University Hospital), Klinická hodnocení léčiv (Clinical Trials), sekretariát náměstka pro LPP (the secretariat of the deputy for medical and preventive care), V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Czech Republic or to contact [REDACTED]

Institution shall invoice by the earlier of:

- Sixty (60) days after the services are provided, or
- Within Thirty (30) days after termination of the Study

Payment Terms: Payments will be issued within (thirty) 30 days upon receipt of invoice.

PLEASE NOTE: Invoices that are non-compliant with the above instructions will be returned to the Institution for correction and must be resubmitted to Exelixis for payment.

For any payment related questions please contact:
support@drugdevglobal.com

Enrollment: Institution acknowledges that this is a Trial designed to evaluate a set number of subjects. Institution will be expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of subjects for the entire Trial is complete, Institution will be notified and instructed not to continue enrolling subjects.

The Trial shall be payable as follows:

Cost Per Subject: Institution will be paid per completed and evaluable subject as defined below based on the rates set forth in the Budget. Payments will be made on a quarterly basis in **Koruna (CZK)** and will be based on

Exelixis Inc.

K rukám: DrugDev Payments
210 Pentonville Rd
London N1 9JY
United Kingdom
IQVIA 5th floor

Globální platební asistence na tel. č. [REDACTED]
V České republice na tel. č. [REDACTED]

„Podklady pro fakturaci studie budou zaslány na adresu [REDACTED]. Veškerá oznámení poskytovateli zdravotních služeb budou zaslána do FNM, Klinická hodnocení léčiv, sekretariát náměstka pro LPP, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Česká republika či na kontaktní [REDACTED]“

Poskytovatel zdravotních služeb vystaví fakturu nejdříve:

- šedesát (60) dní po poskytnutí služeb, nebo
- během třiceti (30) dní po ukončení Studie

Platební podmínky: Platby budou provedeny do (třiceti)30 dnů od obdržení faktury.

POZNÁMKA: Faktury, které nejsou v souladu s výše uvedenými pokyny, budou vráceny Poskytovateli zdravotních služeb k opravě a je třeba je znovu předložit společnosti Exelixis k úhradě.

Veškeré dotazy týkající se plateb zasílejte na adresu:
support@drugdevglobal.com

Nábor: Poskytovatel zdravotních služeb bere na vědomí, že se jedná o klinické hodnocení určitého počtu subjektů. Od Poskytovatele zdravotních služeb se očekává, že vynaloží maximální úsilí při náboru subjektů, jak je stanoveno ve Smlouvě. Jakmile bude dosaženo cílového počtu subjektů pro celé klinické hodnocení, bude Poskytovatel zdravotních služeb informován a obdrží pokyn, aby již nepokračoval v dalším zařazování subjektů.

Klinické hodnocení bude placeno takto:

Náklady na subjekt: Poskytovatel zdravotních služeb bude odměněn za dokončený a hodnotitelný subjekt definovaný níže na základě sazeb stanovených v Rozpočtu. Platby se budou provádět čtvrtletně v **korunách (Kč)** a budou

completed visits verified in the subject electronic case report forms (eCRFs) and receipt of correct itemization for all fees less fifteen percent (15%) withholding. A complete and evaluable subject is defined as follows: (i) all procedures must be performed according to the protocol and ICH GCP guidelines, (ii) a subject will only be included according to the inclusion/exclusion criteria, and (iii) all data are documented accurately, completely. In the event that a subject does not complete all visits as specified in the Protocol, Sponsor or its designee shall only be obligated to make payment for such subject on a pro-rated, completed visit, and eCRF basis.

[REDACTED]

Other fees:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

vycházet z dokončených návštěv ověřených v elektronických záznamech subjektů hodnocení (eCRF) a ze správného výčtu všech poplatků snížených o patnáct procent (15 %). Dokončený a hodnotitelný subjekt je definován následovně: (i) všechny postupy musí být provedeny podle Protokolu a pokynů ICH GCP, (ii) subjekt bude zařazen pouze podle kritérií pro zařazení/vyřazení, a (iii) všechny údaje budou přesně zdokumentovány. V případě, že subjekt nedokončí všechny návštěvy, jak je uvedeno v Protokolu, je Zadavatel nebo zástupce povinen zaplatit za takový subjekt pouze odpovídající část dokončené návštěvy na základě záznamu v eCRF.

[REDACTED]

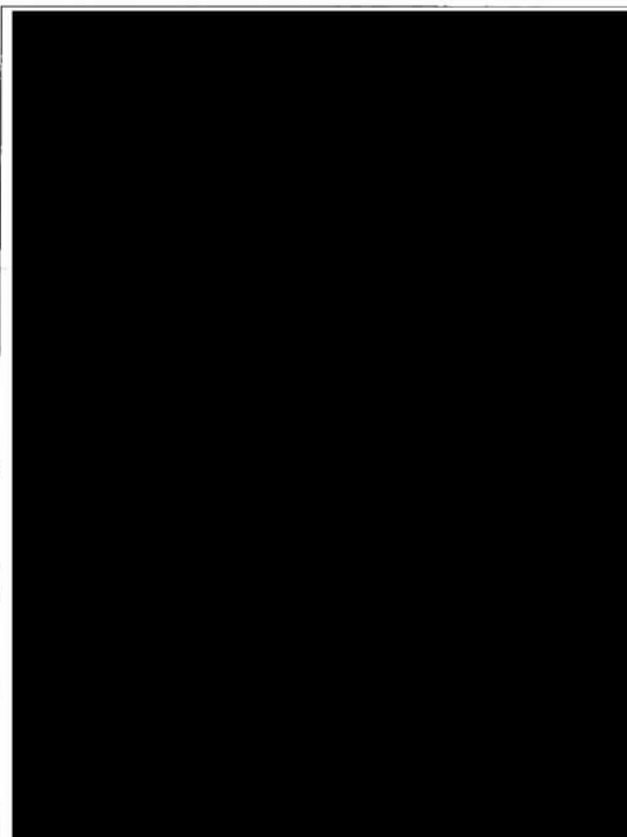
Další poplatky:

[REDACTED]

[REDACTED]

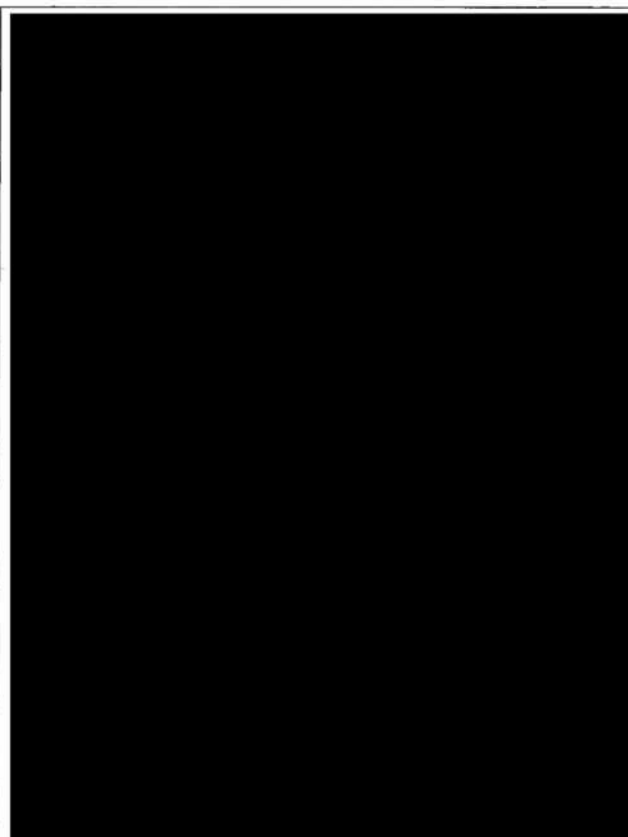
[REDACTED]

PI [REDACTED]
Institution: FN Motol



Ethics Committee: The Ethics Committee fee will be paid by Sponsor or its designee, and is not included in the per patient grant.

Payments for radiology services provided by the Department of Imaging methods (KZM) will be made quarterly. Representative of KZM [REDACTED] will prepare quarter calculation for invoicing of radiology services as listed in Protocol and in amounts provided in financial exhibit of this Agreement, and he will send it to Sponsor's responsible person (assigned CRA) for approval. The approved calculation will be sent by CRA to the Institution's accounting department [REDACTED] Institution's accounting department will issue invoice according to the instructions provided in this Agreement.



Etická komise: Poplatek za etickou komisi bude hrazen Zadavatelem nebo jeho zástupcem a není součástí rozpočtu na pacienta.

Platby za služby prováděné Klinikou zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol (KZM) budou probíhat čtvrtletně. Zástupce KZM ([REDACTED]) - připraví čtvrtletně podklad k fakturaci za radiologické služby provedené ve studii, jež jsou uvedeny ve finanční příloze této smlouvy, a zašle je ke schválení zodpovědné osobě zadavatele (Jméno příjmení, email). Schválený podklad k fakturaci bude zodpovědným zástupcem zadavatele zaslán do finanční účtárny FN Motol [REDACTED] Na základě podkladu připraví finanční účtárna FN Motol fakturu, kterou zašle zadavateli dle instrukcí uvedených v této smlouvě.