

RISERVATO

**AMENDMENT 1 TO CLINICAL TRIAL
AGREEMENT**

STUDY: eXALT3: Phase 3 Randomized Study Comparing Ensartinib to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients

PROTOCOL: X396-CLI-301

STUDY DRUG: Ensartinib (X-396)

**EMENDAMENTO 1 ALL'ACCORDO DI
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

STUDIO: eXALT3: Studio di fase 3 randomizzato che confronta ensartinib con crizotinib nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivi alla chinasi del linfoma anaplastico (ALK)

PROTOCOLLO: X396-CLI-301

FARMACO DELLO STUDIO: Ensartinib (X-396)

THIS AMENDMENT 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT (the "**Amendment**") is made and entered into as of the last date of signature below (the "**Effective Date**"), between Xcovery Holdings, Inc. with an address at 11780 US Hwy. One, Ste. 202, Palm Beach Gardens, FL 33408 USA, represented by Kim Harrow, Vice-President of Clinical Operations, domiciled for the purposes of this deed at its office in 11780 US Hwy. One, Ste. 202, Palm Beach Gardens, FL 33408 USA, (hereinafter the "**Sponsor**") and Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) della Valtellina e dell'Alto Lario [Regional Social Health Authority of Valtellina and Alto Lario] (Tax Code and VAT No. 00988090148), having an address at Sondrio, via Stelvio n.25 – certified e-mail address (PEC): protocollo@pec.asst-val.it, legally represented for the purposes of this deed by Dr Carlo Maria Iacomino as Managing Director (hereinafter, the "**Hospital, Authority or A.S.S.T**") collectively referred to as the "**Parties**." This Amendment is to the Clinical Trial Agreement between the Parties dated and effective on July 11, 2017 (the "**Agreement**").

WHEREAS, Sponsor has authorized Novella Clinical, Inc. ("**CRO**"), together with its affiliates to act on behalf of Sponsor to arrange and administer the Study, and Sponsor may by written notice subsequently designate another organization for this purpose.

WHEREAS, Sponsor and A.S.S.T. wish to amend the Agreement; and

IL PRESENTE EMENDAMENTO 1 ALL'ACCORDO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA (l'"**Emendamento**") viene stipulato e perfezionato alla data di ultima sottoscrizione dello stesso (la "**Data di decorrenza**"), fra Xcovery Holdings, Inc. con sede in 11780 US Hwy. One, Ste. 202, Palm Beach Gardens, FL 33408 ("**Sponsor**") rappresentata dal legale rappresentante Kim Harrow, Vice-Presidente delle Clinical Operations e con l' Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) della Valtellina e dell'Alto Lario con sede in Sondrio, via Stelvio n.25 (ASST) [codice fiscale e partita IVA 00988090148] – indirizzo di posta certificata (PEC) protocollo@pec.asst-val.it - legalmente rappresentato per gli scopi del presente atto dal Dr Carlo Maria Iacomino in qualità di Direttore Amministrativo (di seguito indicato come Ospedale, Autorità o ASST) indicati collettivamente come le "**Parti**". Il presente Emendamento è apportato all'Accordo di sperimentazione clinica tra le Parti, datato ed in vigore a partire dal 11 luglio 2017 (l'"**Accordo**").

PREMESSO CHE, lo Sponsor ha autorizzato Novella Clinical, Inc. ("**CRO**"), unitamente alle sue affiliate, ad agire per conto dello Sponsor al fine di organizzare e condurre lo Studio e lo Sponsor, previo avviso scritto, potrà successivamente nominare un'altra organizzazione a tale scopo.

PREMESSO CHE, lo Sponsor, l'Istituto e lo Sperimentatore desiderano emendare l'Accordo; e

RISERVATO

WHEREAS, the purpose of this Amendment is to amend and modify the Agreement to adjust Exhibit A due to Protocol Amendment 1.1 dated the 24th day of March, 2017 and Protocol Amendment 2.0 dated the 22nd day of January, 2018.

NOW, THEREFORE, Sponsor and A.S.S.T., for valuable consideration and intending to be legally bound, agree as follows:

1. The parties wish to delete Exhibit A in its entirety and replace it with the Revised Exhibit A, attached hereto and incorporated herewith as "Revised Exhibit A".
2. The Agreement shall remain in full force and effect in accordance with all the terms and conditions thereof, modified only as specifically provided herein. The Agreement, as amended and modified, constitutes the entire agreement and understanding between the parties.

SIGNATURES FOLLOW ON NEXT PAGE

PREMESSO CHE, lo scopo del presente emendamento è quello di emendare e modificare l'Accordo per adeguare l'Allegato A in seguito all'Emendamento 1.1 al protocollo datato giorno 24 marzo, 2017.

TUTTO CIÒ PREMESSO, lo Sponsor, lo Sperimentatore e l'Istituto, a fronte di corrispettivo adeguato e intendendo vincolarsi giuridicamente, concordano quanto segue:

1. Le Parti intendono eliminare per intero l'Allegato A e sostituirlo con l'Allegato A revisionato, ivi allegato e incorporato al presente quale "Allegato A revisionato".
2. L'Accordo rimarrà pienamente in vigore ed efficace, secondo tutti i termini e condizioni dello stesso, modificato soltanto nelle parti ivi specificamente indicate. L'Accordo, come emendato e modificato, costituisce l'intero accordo e intesa tra le Parti.

FIRME ALLA PAGINA SUCCESSIVA

RISERVATO

IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment 1 by their respective duly authorized signatories on the dates specified below to take effect on and as of the Effective Date.

IN FEDE DI QUANTO SOPRA ESPOSTO, le Parti del presente hanno perfezionato il presente Emendamento 1 per il tramite dei rispettivi firmatari debitamente autorizzati alle date specificate sotto, con validità a partire dalla Data di efficacia.

LETTO, APPROVATO E SOTTOSCRITTO./ READ, APPROVED AND SIGNED.
A.S.S.T. DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO

By / Firma: _____

Print Name / Nome in stampatello: CARLO MARIA IACOMINO

Title / Incarico: DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Date / Data: _____

LETTO, APPROVATO E SOTTOSCRITTO./ READ, APPROVED AND SIGNED.
XCOVERY HOLDINGS, INC.

By / Firma: _____

Print Name / Nome in stampatello CARLO MARIA IACOMINO Title / Incarico: ADMINISTRATIVE DIRECTOR

Date / Data: _____

ACKNOWLEDGED AND AGREED: I have read the Protocol and this Amendment and understand my obligations under the Agreement, Amendment and the Protocol. / **PRESO ATTO E ACCETTATO:** ho letto il Protocollo e questo Emendamento e comprendo i miei obblighi ai sensi del presente Accordo, Emendamento e Protocollo.

INVESTIGATOR / SPERIMENTATORE

By / Firma: _____

Print Name / Nome in stampatello: ALESSANDRO BERTOLINI

Date / Data: _____

RISERVATO

Exhibit A/Allegato A

BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE	BUDGET E PROSPETTO DEI PAGAMENTI
<p>In full consideration for performance of the Study by the Hospital and Investigator, the Sponsor will pay the payee identified below as follows:</p>	<p>Nella piena considerazione dell'esecuzione dello studio da parte dell'Ente e dello Sperimentatore, lo Sponsor procederà al pagamento dell'importo al beneficiario sotto indicato come segue</p>
<p>All budget amounts herein are noted in EURO outside the scope of VAT in accordance with art.7-ter of Presidential Decree 633/72. Payments will be calculated every three months based upon completion of all electronic case report forms and resolution of all queries/data corrections for the particular visit. All payments will be made in EURO within thirty (30) days. Sponsor will pay any open balance in a final payment to payee when (a) all required Subject visits have been completed, (b) Hospital or Investigator has submitted all electronic case report forms to Sponsor or CRO in a form suitable for use, (c) all data clarification queries have been resolved to Sponsor's satisfaction, (d) the Study close-out visit has been completed (if applicable), (e) Sponsor or CRO has verified that all required regulatory documentation is complete, and (f) Hospital or Investigator have returned all required equipment, study products and other material to Sponsor or CRO.</p>	<p>Tutti gli importi del budget, inclusi nel presente documento sono indicati in Euro fuori campo Iva ai sensi dell. 7-ter DPR 633/72. I pagamenti saranno calcolati ogni tre mesi sulla base della compilazione di tutte le schede raccolta dati elettroniche e alla soddisfazione di tutte le richieste di chiarimento e/o correzione di dati per la visita particolare. Tutti i pagamenti saranno elargiti in Euro entro trenta (30) giorni. Lo Sponsor corrisponderà al Beneficiario il saldo dovuto in un unico pagamento finale una volta che (a) tutte le visite obbligatorie del paziente siano state completate; (b) L'Ente o lo Sperimentatore abbiano presentato tutte le schede raccolta dati elettroniche allo Sponsor o alla CRO in un formato adatto per l'uso ; (c) tutte le richieste di chiarimento dei dati dello Sponsor siano state soddisfatte; (d) la visita di chiusura dello studio sia stata completata (se applicabile); (e) lo Sponsor o la CRO abbiano verificato che tutta la documentazione normativa richiesta sia completa e (f) l'Ente o lo Sperimentatore abbia riconsegnato allo Sponsor o alla CRO tutte le attrezzature utilizzate, i prodotti in studio ed eventuale altro materiale.</p>
<p>1.</p>	<p>1.</p>
<p>If Sponsor has overpaid Hospital, Sponsor may deduct the amount of such overpayment from its next payment to Hospital. Otherwise, Hospital will refund any overpayment within thirty (30) days of receipt of a refund request.</p>	<p>Qualora abbia corrisposto all'Ente una somma di denaro eccessiva, lo Sponsor potrà detrarre l'importo in eccesso dal successivo versamento effettuato a favore dell'Ente. In caso contrario, l'Ente provvederà a rimborsare l'eventuale eccedenza entro trenta (30) giorni dal ricevimento della richiesta di rimborso.</p>
<p>2.</p>	<p>2.</p>
<p>All IRB fees (actual costs) will be paid on a pass-through basis upon receipt of invoice from Hospital</p>	<p>Gli importi dovuti all'IRB (costi effettivi) verranno versati direttamente previa ricezione della fattura da parte dell'Ente.</p>
<p>3.</p>	<p>3.</p>
<p>Sponsor will provide a non-refundable study start-up fee in the amount of €1.527,00 for activities associated with the initial administrative preparation and development of regulatory compliance forms and start-up support required before initiation of the study</p>	<p>Lo Sponsor verserà un importo non rimborsabile destinato alle procedure di apertura dello studio pari a 1527,00 Euro per far fronte alle attività associate alla gestione amministrativa iniziale, alla compilazione dei moduli di ottemperanza normativa e al sostegno iniziale richiesto</p>

RISERVATO

upon execution of the Agreement and receipt of separate invoice from Hospital./	prima dell'avvio dello Studio una volta perfezionato il Contratto e ricevuta un'apposita fattura da parte dell'Ente
4.	4.
Hospital will be reimbursed actual costs, not to exceed the cost of a screening visit, for up to three (3) patients that were consented but failed at screening due to inability to meet a specific inclusion/exclusion criterion based on the results of a study procedure performed. Screen failures will be payable upon receipt of separate invoice that includes the screen failure log and back-up documentation outlining actual costs per procedure (including inclusion/exclusion failure reason) to qualify for payment./	L'Ente verrà rimborsato per i costi effettivi sostenuti, non superiori al costo di una visita di screening, per un massimo di tre (3) che hanno prestato il consenso ma non sono risultati idonei allo screening a causa dell'insoddisfazione di uno specifico criterio di inclusione/esclusione sulla base dei risultati di una procedura dello Studio eseguita. I fallimenti allo screening verranno rimborsati dietro ricevimento di una fattura separata comprendente, a giustificazione del pagamento, il registro del fallimento e la documentazione di supporto, con l'indicazione dei costi effettivi per procedura (incluse le ragioni del fallimento sulla base dei criteri di inclusione/esclusione) .
5.	5.
For those assessments performed per Protocol, Sponsor will reimburse Hospital for the expenses associated with performing these tests, as per Hospital generic fees. Payment will be made upon receipt of invoice, and receipt of documentation of test(s) performed	Per quanto concerne le valutazioni eseguite ai sensi del Protocollo, lo Sponsor rimborserà l'Ente per le spese, come da tariffario solventi aziendale associate all'esecuzione di tali test. Il pagamento sarà effettuato dietro ricevimento della fattura e della documentazione relativa al o ai test eseguiti.
6.	6.
<i>No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor.</i>	<i>Non verranno prese in considerazione ulteriori richieste di finanziamento senza il previo consenso scritto dello Sponsor.</i>
Please submit invoices, along with any inquiries relating to payments for this Study to the following with reference to the Protocol Number and Investigator and/or Institution name on the Invoice:	Si prega di spedire le fatture, così come eventuali richieste di chiarimento in relazione ai pagamenti per il presente Studio, al seguente indirizzo, indicando il numero di Protocollo e il nome dello Sperimentatore e/o dell'Ente:
*Preferred electronically: sitepayments@novellaclinical.com	*Preferibilmente per via elettronica: sitepayments@novellaclinical.com
Or via mail at:	O via posta a:
Novella Clinical	Novella Clinical
Attn: Site Payments	Attn: Site Payments
1700 Perimeter Park Drive	1700 Perimeter Park Drive
Morrisville, NC 27560 USA	Morrisville, NC 27560, Stati Uniti d'America
Tel: 919-484-1921	Tel.: 919-484-1921
Fax: 919-484-7727	Fax: 919-484-7727
Payment: All payments will be remitted to the following Payee:	Pagamento: Tutti i pagamenti verranno elargiti al seguente beneficiario:
Payee Information:	
Informazioni de beneficiario:	
Taxpayer Identification Number/	00988090148
Codice Fiscale	00988090148
Nome del beneficiario dell'Ente (il nome deve	Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) della

RISERVATO

Hospital Payee Name (Name must be the same as Form W-9)	Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) della Valtellina e dell'Alto Lario	essere lo stesso di quello indicato nel Modulo W-9)	Valtellina e dell'Alto Lario
Hospital Address	Via Stelvio, 25 23100 SONDRIO	Indirizzo dell'Ente	Via Stelvio, 25 23100 SONDRIO
DBA Name (Doing Business As) (If different than Name on Form W-9)	N/A	Denominazione commerciale (se diversa dal nome riportato sul modulo W-9)	N/A
<i>*Please Note: Payments will be made to Name on Line 2 only.</i>		<i>*Si prega di notare: i pagamenti verranno corrisposti unicamente al beneficiario il cui nome è indicato nella riga 2.</i>	
Investigator Information		Dati dello Sperimentatore:	
Investigator Name	Dr. Alessandro Bertolini	Nome dello sperimentatore	Dr. Alessandro Bertolini
Telephone Number	0039 0342 52 1111	Numero di telefono	0039 0342 52 1111
Fax Number	N/A	Numero di fax	N/A
Email Address for Payment Notification	Alessandro.bertolini@asst-val.it	Indirizzo email per le notifiche di pagamento	alessandro.bertolini@asst-val.it
National Provider Identifier (NPI)	N/A	Numero di identificazione del fornitore nazionale	N/A
*If Electronic Payment Preferred:		*Se si preferisce il pagamento elettronico:	
Bank Name	Banca Popolare di Sondrio	Nome dell'istituto di credito	Banca Popolare di Sondrio
Bank Account Number	IT21P 05696 110000 0000 3321X 23	Numero di conto corrente	IT21P 05696 110000 0000 3321X 23
Bank Routing Number	POSOIT22	Numero di routing dell'istituto di credito	POSOIT22
Bank Address	Piazza Garibaldi SONDRIO	Indirizzo dell'istituto di credito	Piazza Garibaldi SONDRIO
Please include a signed copy of Form W-9, if applicable.		Si prega di accludere una copia del modulo W-9, laddove applicabile	
Rider A		Clausola A	
Investigator will comply with the policies and procedures of the organization(s) with which Investigator is affiliated, including any applicable financial policies. Investigator will notify CRO and Sponsor promptly of any conflict between the terms of this Agreement and any such policy or procedure, and the parties will attempt to reach an appropriate accommodation		Lo Sperimentatore ottempererà alle politiche e alle procedure della/e organizzazione/i alla/e quale/i è affiliato incluse eventuali disposizioni finanziarie applicabili. Lo Sperimentatore informerà prontamente la CRO e lo Sponsor in merito ad eventuali conflitti tra i termini del presente contratto e le suddette politiche e procedure, e le parti cercheranno di raggiungere un accordo adeguato in merito.	

RISERVATO

Xcovery Phase 3
 Protocol: X396-CL1-301
 Version: Protocol Amendment 1.1 Date: 24
 March 2017
 Protocol Amendment 2.0
 Date: 22 January 2018

Procedures	Unit Cost	Pre-Treatment	TRIAL TREATMENT						Cycle 19 Through End of Treatment	End of Trial Treatment	30 Day Post End of Treatment and Survival	Total
			Cycle 1		Cycle 2	Cycles 3 Through Cycle 18						
			Screening / Baseline	Day 1 (pre- dose)	Day 15	Day 1	Day 1 (Every 4 Weeks)	Every 2 Cycles (Every 8 Weeks)				
Informed Consent	€ 35.00	€ 35.00									€ 35.00	
Physical examination including whole body skin exam, vitals, height, weight, medical history ¹	€ 107.00	€ 107.00	INVOICE			€ 107.00	€ 107.00			107.00	€ 428.00	
Neurologic exam for patients with CNS disease	INVOICE	INVOICE	INVOICE			INVOICE	INVOICE				€ 0.00	
Abbreviated Physical examination including vital signs and weight	€ 93.00			€ 93.00						€ 93.00	€ 186.00	
ECOG Performance Status ¹	€ 17.00	€ 17.00	INVOICE	€ 17.00	€ 17.00	€ 17.00		17.00	€ 17.00		€ 102.00	
EORTC C30/LC13 QoL, Questionnaire & LCSS ¹	€ 14.00	€ 14.00	INVOICE		€ 14.00		€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00		€ 70.00	
Adverse event evaluation	€ 22.00	€ 22.00	22.00	€ 22.00	€ 22.00	€ 22.00	€ 22.00	22.00	€ 22.00	€ 22.00	€ 176.00	
Concomitant medication review	€ 20.00	€ 20.00	20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00		21.00	€ 20.00	€ 21.00	€ 162.00	
CBC, including differential and platelets ¹	€ 21.00	€ 21.00	INVOICE	€ 21.00	€ 21.00	€ 21.00		107.00	€ 21.00		€ 212.00	
Clinical Chemistry ¹	€ 107.00	€ 107.00	INVOICE	€ 107.00	€ 107.00	€ 107.00		107.00	€ 107.00		€ 642.00	
Coagulation tests ¹	€ 98.00	€ 98.00	INVOICE	€ 98.00	€ 98.00		€ 98.00	98.00	€ 98.00		€ 588.00	
Total Testosterone	INVOICE	INVOICE	INVOICE		INVOICE	INVOICE			INVOICE		€ 0.00	
HbA1c, HBeAg, HB viral DNA	€ 61.87	€ 61.87									€ 61.87	
12-lead ECG	€ 54.00	€ 162.00	€ 162.00		€ 162.00	INVOICE	€ 54.00	€ 162.00	€ 54.00		€ 756.00	
Urinalysis ¹	€ 38.00	€ 38.00	INVOICE		€ 38.00		€ 54.00	€ 162.00	€ 38.00		€ 114.00	
Serum or urine pregnancy test	INVOICE	INVOICE				INVOICE		INVOICE	INVOICE	INVOICE	€ 0.00	
PK blood	€ 17.00		€ 34.00		€ 34.00	INVOICE			€ 17.00		€ 85.00	
Biomarker blood sample collection	€ 31.00		€ 31.00		€ 31.00	€ 31.00		31.00	€ 31.00		€ 155.00	
PG blood	€ 17.00	€ 17.00							€ 17.00		€ 34.00	
Tumor tissue sample	€ 161.00	€ 161.00							€ 161.00		€ 322.00	
CT scan of the chest, abdomen, pelvis	INVOICE	INVOICE					INVOICE	INVOICE	INVOICE		€ 0.00	
MRI brain	INVOICE	INVOICE					INVOICE	INVOICE	INVOICE		€ 0.00	
Bone Scan	€ 240.00	€ 240.00									€ 240.00	
Follow Up For Survival	INVOICE									INVOICE	€ 0.00	
PU/Sub-I	€ 102.00	€ 102.00	€ 102.00	€ 102.00	€ 102.00	€ 102.00		€ 102.00	€ 102.00		€ 714.00	
Study Coordinator	€ 53.00	€ 53.00	€ 53.00	€ 53.00	€ 53.00	€ 53.00		€ 53.00	€ 102.00		€ 714.00	
Sub-Total		€ 1,275.87	€ 424.00	€ 533.00	€ 826.00	€ 480.00	€ 166.00	€ 841.00	€ 865.00	€ 69.50	€ 5,480.37	
Overhead 16%		€ 209.74	€ 67.84	€ 85.28	€ 132.16	€ 76.80	€ 26.56	€ 134.56	€ 138.40	€ 11.12	€ 882.46	
Total (Inclusive of Overhead)		€ 1,485.61	€ 491.84	€ 618.28	€ 958.16	€ 556.80	€ 192.56	€ 975.56	€ 1,003.40	€ 80.62	€ 6,362.83	

¹ The screening physical examination, ECOG performance status, QoL questionnaires, hematology, blood chemistry, coagulation and urinalysis tests are obtained within 72 hours of Cycle 1 Day 1, they do not have to be repeated.
 * Cycle 3 Through End of Treatment, Every 2 Cycles (occurs Every 8 weeks) Visits begin with Cycle 3 and occurs on Day 1 of each odd cycle (3,5,7,etc). This clarification is retroactive to the Effective Date of Institution's original CTA.

Total Per Patient Amount (3 Cycles)	6,362.83
--	-----------------

RISERVATO

Cycle 1 Day 1 Procedures - if initial procedure not completed within 72 hours of C1D1	Unit Cost	With Site OH
Physical examination including whole body skin exam, vitals, height, weight, medical history ¹	€107.00	€124.12
ECOG Performance Status ¹	€17.00	€19.72
EORTC C30/LC13 QoL. Questionnaire & LCSS ¹	€14.00	€16.24
CBC, including differential and platelets ¹	€21.00	€24.36
Clinical Chemistry ¹	€107.00	€124.12
Coagulation tests ¹	€98.00	€113.68
Urinalysis ¹	€38.00	€44.08
Total Invoice for C1D1 Procedures:		466.32

Study Invoiceables	Unit Cost
Screen Failure (maximum of 3)	€1,485.61
12-Lead ECG	€54.00
Neurologic exam for patients with CNS disease	€67.00
CT Chest, Abdomen, or Pelvis	€649.00
CT Head	€985.00
MRI Head	€1,165.00
Clinical Chemistry (Cycle 2 Day 15)	€107.00
PK blood (Cycle 3 Day 1) and Additional PK blood	€17.00
Biomarker Blood Sample Collection	€31.00
Tumor tissue sample	€161.00
Serum or Urine Pregnancy Test	€16.00
Total Testosterone	€51.00
Bone Scan	€240.00
Follow up for Survival (approximately every 3 months for the first year after the end of treatment and then approximately every 6 months.)	€54.00

Site Costs	Unit Cost
Study Start-Up	€1,527.00
IRB Fees	Pass-Through