

HARMONIZATION AGREEMENT TO DEVELOP A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE HEALTH FIELD, HEREAFTER THE "PROTOCOL", ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", HEREAFTER THE "INSTITUTE", REPRESENTED HEREIN BY ITS PRESIDENT, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, AND BY THE PARTY OF ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC, HEREAFTER THE "SPONSOR", REPRESENTED HEREIN BY CHERYL SMALL VICEPRESIDENT OF CLINICAL OPERATIONS, WHOSE INTERESTS ARE REPRESENTED BY MEDPACE, INC. ALONG WITH ITS LOCAL ENTITY MEDPACE MEXICO S DE R.L. DE C.V., HEREAFTER THE "CRO", REPRESENTED BY SUSAN ELIZABETH BURWIG IN HER CAPACITY AS LEGAL REPRESENTATIVE WITH THE PARTICIPATION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DRA. MARIA ALEJANDRA GONZALEZ DUARTE BRISEÑO, HEREAFTER THE "RESEARCHER", IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING RECITALS, CONCEPTS, AND CLAUSES:

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; Y POR UNA SEGUNDA PARTE ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR EL C. CHERYL SMALL, VICEPRESIDENTE DE OPERACIONES CLINICAS, CUYOS INTERESES SE ENCUENTRAN REPRESENTADOS POR MEDPACE, INC. JUNTO A SU ENTIDAD LOCAL MEDPACE MEXICO S DE R.L. DE C.V. EN ADELANTE LA "CRO", REPRESENTADA POR SUSAN ELIZABETH BURWIG EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. MARIA ALEJANDRA GONZALEZ DUARTE BRISEÑO, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:

RECITALS

DECLARACIONES

I. THE INSTITUTE, THROUGH ITS PRESIDENT, DECLARES:

I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:

I.1. To be a Decentralized Public Body of the Federal Government and that its responsibilities include assisting the functioning and consolidation of the National Health System, and also providing outpatient care and hospital services to the general public requiring attention, specialization and related areas, at the facilities available for that purpose, with free criteria based on the socioeconomic conditions of users, without the rates causing impediment their community

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las

function through the provision of professional medical, hospital, laboratory, and clinical study services and therefore conducts activities of scientific research in the Health field, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law for the Federal Government; Articles 14 and 15 of the Federal Law for State Owned Entities; Articles 1, 2 sections III, IV, VII, and IX, 6 sections I and II, 7 section I, 9 section V, 37, 39 section IV, and 41 of the National Health Institute Law, and Articles 3 sections I, II, and XIV, and 34 section I of the Organic Statutes for the National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán", and the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Allocated to Financing Research Projects by the National Health Institutes.

condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º, 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. The "INSTITUTE" conducts research projects on health issues, in accordance with that provided by Articles 3 section IX, 96, 100 section VI of the General Health Law; Articles 3, 113, 114, 115, 116, and 120 of the Regulation to the General Health Law on Health-Related Research, and also the provisions contained in the Internal Regulation for the Inter-Institutional Commission on Health-Related Research and the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Allocated to Financing Research Projects by the National Health Institutes, through outside funds provided by the Sponsors, with the signing of Harmonization Agreements, the purpose of which does not correspond to the provision of independent services, as said funds or resources are not part of the equity held by the Institute, rather the Institute manages these funds to finance research projects or protocols.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo previsto en los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113,114,115, 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio del Instituto, sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. The outside funds or resources the "INSTITUTE" will receive from the "SPONSOR" to develop the Scientific Research "PROTOCOL" are not taxable and therefore are not subject to

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no

Value Added Tax (IVA), under the terms of Article 15, section XV, of the Value Added Tax Law.

son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado (IVA), en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. The Research Project will be developed as per that laid out in the Protocol (ALN-TTRsc02-002 – “A Phase 3 Global, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)”), hereafter the “**PROTOCOL**”, which describes the nature and scope of the project and is hereto added for reference.

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo (ALN-TTRsc02-002 – “Un estudio de Fase 3, global, aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia y seguridad de ALN-TTRSC02 en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina (amiloidosis hATTR)”) en adelante “**EL PROTOCOLO**”, el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

I.5. Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, in his capacity as General Director of the “**INSTITUTE**” has sufficient authority to enter into this Harmonization Agreement, in accordance with the terms of Article 19, section I, of the National Health Institute Law and Articles 37, 38, and 39 of the Planning Law.

I.5. Que el Doctor David Kershenobich Stalnikowitz, en su calidad de Director General del “**INSTITUTO**” cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y los Artículos 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

I.6. The “**INSTITUTE**” holds residence at Av. Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City., Federal Taxpayer Registry Code INC710101 RH7, provided for all legal purposes pursuant to the Agreement.

I.6. Que “**EL INSTITUTO**” tiene su domicilio en la Calle de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Cd. de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.7. The “**INSTITUTE**” has the infrastructure necessary and highly qualified Researchers to develop the Research Project or Protocol, as per the terms set forth herein.

I.7. Que “**EL INSTITUTO**” cuenta con la infraestructura necesaria e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

II. THE SPONSOR, THROUGH THEIR LEGAL REPRESENTATIVE, DECLARES:

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II.1.. To be a company established as per the Laws of the United States of America, which is evidenced by the public deed number 3651907 dated June 3rd, 2004 executed before Jeffrey W. Bullock Secretary of State of the State of Delaware.

II.1.. Que su representada es una sociedad constituida según las Leyes de los Estados Unidos de América, lo cual tiene constancia en la escritura pública número 3651907 de fecha 3 de junio de 2004 otorgada ante la fe de Jeffrey

II.2. The corporate purpose of the “SPONSOR” is pharmaceutical development.

II.3. That Cheryl Small in his capacity as Power of Attorney or Legal Representative holds sufficient powers to enter into this Agreement, as witnessed by the public instrument described previous, powers that have not, to date, been revoked, limited, or restricted.

II.4. It is the will of the “SPONSOR” to enter into this Harmonization Agreement with the “INSTITUTE” to task same with the development of the “PROTOCOL” as per the project corresponding, under the terms set forth herein.

And for the purposes of the foregoing, the “SPONSOR” filed with the Federal Commission for Protection Against Health Risks the application to conduct such protocol. That application was authorized under number **193300410A0021/2019** dated April 30th, 2019, signed by the Executive Director of Commerce Authorizations, Health Authorization Commissioner; this document authorizes the “INSTITUTE” as a Participating Site for the performance of the Protocol called ALN-TTRsc02-002 dated October 11th, 2018, Spanish version.

II.5. The “SPONSOR” signed a Letter of Authorization executed and apostilled by Alnylam Pharmaceuticals, Inc. certified on November 20, 2018 authorizing and appointing Medpace Inc. and Medpace Mexico S. de R.L. de C.V. to conduct certain activities on its behalf relating to the trial ALN-TTRSC02-002 titled: “A Phase 3 Global, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)” number 193300410A0021/2019.

W. Bullock Secretario de Estado del Estado de Delaware.

II.2. Que el objeto social de “EL PATROCINADOR” es el desarrollo farmacéutico.

II.3. Que Cheryl Small en su calidad de Apoderado o Representante Legal, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública descrita anteriormente, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que “EL PATROCINADOR” tiene interés en celebrar con “EL INSTITUTO” el presente Convenio de Concertación, para encomendarle la realización de “EL PROTOCOLO” conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, “EL PATROCINADOR” gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número **193300410A0021/2019** de fecha 30 de abril de 2019, signada por la Directora Ejecutiva de Autorizaciones de Comercio, Comisionado de Autorización Sanitaria; documento en el que se autoriza a “EL INSTITUTO” como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado ALN-TTRsc02-002 de fecha 11 de octubre de 2018, versión en español.

II.5. Que “EL PATROCINADOR” formalizó una Carta de Autorización ejecutada y apostillada por Alnylam Pharmaceuticals, Inc. certificada el 20 de noviembre de 2018 que autoriza y designa a Medpace Inc. y Medpace Mexico S. de R.L. de C.V. a realizar ciertas actividades en su nombre en relación al estudio ALN-TTRSC02-002 denominado “Un estudio de Fase 3, global, aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia y seguridad de ALN-TTRSC02 en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina (amiloidosis hATTR)” número 193300410A0021/2019.

The "CRO" takes part with the powers conferred thereon in the document attached as Appendix (F) hereto. The document is a Letter of Authorization executed and apostilled by Alnylam Pharmaceuticals, Inc. certified on November 20, 2018 authorizing and appointing Medpace Inc. and Medpace Mexico S. de R.L. de C.V. to conduct certain activities relating to the ALN-TTRSC02-002 trial.

II.5. The address for the "SPONSOR" is 300 Third Street, Cambridge, MA 02142 USA, provided for all legal purposes pursuant to the Agreement.

II.6. The "SPONSOR" is fully aware the funds or resources the "SPONSOR" will contribute to the "INSTITUTE" for the development of the Research Project or Protocol are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax (IVA) as per the terms of Article 15, section XV, of the Value Added Tax Law.

III THE "CRO", THROUGH ITS AGENT, DECLARES:

III.1 To be a company established as per the Laws of the Mexican Republic, which is evidenced by the public deed number 43140 dates December 18th, 2006 executed before Lic. Francisco de Icaza Dufour notary public number 111 of the City of Mexico, the first certified copy of which was duly registered with the Public Registry of Property and Commerce under folio number: 6443.

III.2 The corporate purpose of the "CRO" is pharmaceutical development. It is registered with the Taxpayers' Registry under number MME0612182S3.

III. THE "RESEARCHER", ON THEIR OWN BEHALF, DECLARES:

"LA CRO" interviene con las facultades que se le confiere en el documento que se anexa al presente Instrumento como **Anexo (F)**. El documento es una Carta de Autorización firmada y apostillada por Alnylam Pharmaceuticals, Inc. certificada el 20 de noviembre de 2018 que autoriza y designa a Medpace, Inc. y Medpace Mexico S DE R.L. DE C.V. para llevar a cabo actividades relacionadas al estudio ALN-TTRSC02-002.

II.5. Que el domicilio de "EL PATROCINADOR" se encuentra ubicado en 300 Third Street, Cambridge, MA 02142 EE. UU. mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.6. Que "EL PATROCINADOR" tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que "EL PATROCINADOR" aportará a "EL INSTITUTO" para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado (IVA), en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

III. DECLARA "LA CRO" POR CONDUCTO DE SU APODERADO

III.1 Que su representada es una sociedad constituida según las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la escritura pública número 43140 de fecha 18 de diciembre de 2006 otorgada ante la fe del Licenciado Francisco de Icaza Dufour notario público número 111 de la Ciudad de México cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio bajo el siguiente número de folio: 6443.

III.2 Que el objeto social de "LA CRO" es el desarrollo farmacéutico. Que su registro de contribuyentes es MME0612182S3.III.

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.

Agreement INCMN/318/8/PI/005/19

III.1. To be a person holding the expertise, skills, and abilities to enter into this Agreement.

III.2. To currently practice the profession of General Physician, specializing in Neurologist, who is currently assigned to the Department of Neurology and Psychiatry of the "INSTITUTE" so that he has the expertise necessary to develop the Research Project or Protocol, as per the terms set forth herein.

III.3 To know the contents of the "PROTOCOL" as well as of each and every one of the ethical and regulatory provisions to which it will have to adhere for the performance of that protocol and to agree not to carry out activities contrary to those provisions nor to the Policies and Guidelines effective in the "INSTITUTE" for those purposes.

IV. BOTH PARTIES DECLARE:

IV.1. To have negotiated the terms and conditions of this Agreement in good faith, through their respective representatives, duly accredited, and to be fully aware of the legal implications of same.

V. DEFINITIONS:

V.1. HARMONIZATION AGREEMENT: The instrument entered into by the "INSTITUTE" and the "SPONSOR", in accordance with the authorities conferred by Article 9 of the Organic Law for the Federal Government, Articles 37, 38, and 39 of the Planning Law, Articles 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Law, Articles 3, 113, 114, 115, 116, and 120 of the Regulation to the General Health Law on Health-Related Research and the authorities conferred on the "INSTITUTE" by Articles 1 and 9 of the Organic Law for the Federal Government, Articles 5, 14, and 15 of the Federal Law for State Owned Entities, Articles 1, 2 sections III, IV, V, VI, VII, and IX, 7 section I, 9 section V, 37, 38, 39 section IV,

Convenio INCMN/318/8/PI/005/19

III.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Neurología, y que actualmente se encuentra adscrito al Departamento de Neurología y Psiquiatría de "EL INSTITUTO" por lo que cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

III.3. Que conoce el contenido de "EL PROTOCOLO", así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y lineamientos que rigen a "EL INSTITUTO" para tales efectos.

IV. DECLARAN "AMBAS PARTES"

IV.1. Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

V. DEFINICIONES:

V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR", de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción XI, 96, 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3º, 113, 114, 115, 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º, 14 y 15 de la Ley Federal de las

Page 6 of 201
ALN-TTRsc02-002
Site #110
María Alejandra Gonzalez Duarte Briseño, MD

41 sections V, VII, VIII, IX, X, 42, 43, 44, and 45 of the National Health Institute Law, Articles 3 sections I, II, XIV, and 34 section I of the Organic Statutes for the Institute and the provisions contained in the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Allocated to Financing Research Projects by the National Health Institutes.

Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV, V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º fracción V; 37, 38, 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X, 42, 43, 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

V.2. INSTITUTE: The National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán.

V.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

V.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources allocated to Financing Research Projects at the National Institutes of Health, in effect as of November 25, 2010.

V.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

V.4. COFEPRIS REPORT: The report issued by the Federal Commission for Protection against Health Risks from the Ministry of Health (**COFEPRIS**) at the start of the term on the Agreement, through its Sanitation Authorization Commission, on the grounds of Articles 14, sections VI, VII, VIII, 62 sections II, III, IV, V, VI, VII, 64 sections I, II, III, IV, V, and 98 of the Regulation to the General Health Law on Health-Related Research.

V.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (**COFEPRIS**) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI, VII, VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

V.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL: Document that details the background and objectives of the study or research to be developed, clearly describing the methodology to be applied.

V.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

IV.6. SPONSOR: The person or entity, public or private, local or international that signs this Agreement to provide to the "INSTITUTE" the resources for the development of the "PROTOCOL".

V.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral, pública o privada, nacional o internacional, con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los recursos para la realización del "EL PROTOCOLO".

V.7. RESOURCES: The monies the "SPONSOR" will deliver to the "INSTITUTE" for the development of the "PROTOCOL", which are

V.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" al "EL INSTITUTO" para la realización de "EL

deemed outside funds and not part of the equity held by the "INSTITUTE", fund that are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax (IVA) as per the terms of Article 15, section XV of the Value Added Tax Law.

V.8. RESEARCHER: The professional that will be responsible for the development and supervision of the "PROTOCOL".

V.9. INSTITUTE PERSONNEL: The medical and clinical support staff the "INSTITUTE" will assign for the development of the "PROTOCOL".

V.10. FACILITIES: The place where the "PROTOCOL" will be conducted or executed, including the facilities, equipment, and supplies that may be necessary as per that laid out in the Research Project or Protocol.

V.11. PARTICIPANT: The person, healthy or ill, selected to participate in the Project or Protocol, in accordance with the selection criteria established therein.

V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS: The written consent of the "participants" in the "PROTOCOL", which the "RESEARCHER" or the person so designated by the "INSTITUTE" must obtain for this effect, in accordance with Official Mexican Standard NOM-004-SSA3-2012, the Clinical File, and the Code of Ethics agreed to in the Declaration of Helsinki at the World Medical Association regarding Ethical Principles for Medical Investigation in Human Beings, agreed to at the 18th World Health Assembly, held in Helsinki, Finland in June, 1964 and amended by the 29th World Health Assembly, held in Tokyo Japan in October 1975. The 35th World Health Assembly held in Venice, Italy in October 1983. The 41st World Health Assembly held Hong Kong in September 1989. The 48th Somerset West General Assembly held in South Africa, in October 1996 and the 52nd

PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

V.8. "EL INVESTIGADOR": Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".

V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".

V.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

V.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de "LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en



General Assembly in Edinburgh, Scotland held in October 2000. Note of Clarification added by the World Medical Association (WMA) General Assembly, Washington 2002; Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

V.13. RESOURCES FOR PARTICIPANTS: The resources received from the "SPONSOR" to cover the expenses of the "PARTICIPANTS" for each Research Project or Protocol, as necessary.

V.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por "EL PATROCINADOR" para sufragar los gastos de "LOS PARTICIPANTES", en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

V.14. RESEARCH AND ETHIC RESEARCH COMMITTEES: Responsible for approving and supervising the "PROTOCOL", according to the International Conference on Harmonization (ICH) Directives on Clinical Research Good Practices and the provisions contained in the General Health Law on Clinical Research.

V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

V.15. MEDICATIONS AND SUPPLIES: The pharmaceuticals, materials, and equipment required to develop the "PROTOCOL", which will be provided by the "SPONSOR" according to the limits and terms established in the "PROTOCOL".

V.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por "EL PATROCINADOR", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO"

V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: All the formats, reports, contents, and information for the "PROTOCOL" and which are produced as a result of the development of same, as per this Harmonization Agreement until these are published by the "INSTITUTE".

V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por "EL INSTITUTO".

V.17. PUBLICATION OF THE RESULTS FROM THE RESEARCH PROTOCOL: The right held by the lead "RESEARCHER" to publish the results from the "RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" in the scientific community in

V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE

accordance with article 120 of the Regulations of the General Health Law on Health Research.

V.18. CONACYT: The National Council on Science and Technology.

V.19. BIOMEDICAL RESEARCH: That which involves the study of human beings, which must adhere to generally accepted scientific principles and must be based on lab and animal experiments, and also on extensive knowledge of the relevant scientific literature.

V.20. HEALTH-RELATED RESEARCH: That which includes the development of actions that would contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in human beings; to the knowledge of the relationships between the causes of illness, medical practice, and the social structure; the prevention and control of health problems; the knowledge and evaluation of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods recommended or used to provide health services, and the production of health-related consumables.

V.21. DEPARTMENT: The Department of Health.

V.22. PERSON RESPONSIBLE FOR THE PROJECT: the "RESEARCHER" who leads and coordinates the development of the project to its conclusion, financed with third party resources, and also the person who obtains the resources or who is designated by the President of the "INSTITUTE".

V.23. RESEARCH PROJECT: The articulated development, with scientific methodology and protocol, authorized by the Internal Research Commission, Ethics Commission, and, where relevant, the Animal Research Commission of the Institute, the purpose of which is to advance scientific knowledge of health or illness and its probable application in the health field; including

INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

V.18. CONACYT: El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

V.19. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.

V.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.

V.21. SECRETARÍA: La Secretaría de Salud.

V.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".

V.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: El desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en



research in applied health, general health research, and biomedical research.

salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

V.24. SUPPORT FOR THE RESEARCH: The administrative and operative activities related to a research project.

V.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

V.26. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO): A natural or legal person contracted by a sponsor to which one or more of the health research activities sponsored in the country are transferred by contract. The responsibility for all such transferred health research activities remains with the sponsor.

V.25. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO/OIC): Aquella persona física o moral contratada por "EL PATROCINADOR" a la cual se le transfiere mediante un contrato, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de las actividades transferidas con respecto a la investigación en salud permanece con "EL PATROCINADOR".

The "PARTIES" hereby mutually acknowledge the capacity under which each represents, participating herein with the intention of being legally bound to the terms of this instrument and therefore proceed to subscribe this Harmonization Agreement in accordance with the following:

Que en este acto comparecen "LAS PARTES", quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

CLAUSES

CLÁUSULAS

FIRST. PURPOSE: As the "PARTIES" have obtained the prior report of the Federal Commission for Protection Against Health Risks (COFEPRIS), which accompanies hereto as **Appendix A**, the "INSTITUTE" promises to develop the scientific research "PROTOCOL": A Phase 3 Global, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) on the compound known as ALN-TTRsc02, number: ALN-TTRSC02-002 and Ref. HELIOS A regarding Hereditary Transthyretin Amyloidosis the purpose of which is to contribute to the advancement of scientific knowledge, and also to satisfying the health needs of the country, through scientific and technological development, in the areas of biomedics, clinical, socio-medical, and epidemiology, as per that strictly established in

PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "LAS PARTES" han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A**, "EL INSTITUTO" se compromete a llevar a cabo el desarrollo de "EL PROTOCOLO" de investigación científica denominado: "Un estudio de Fase 3, global, aleatorizado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia y seguridad de ALN-TTRSC02 en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina (amiloidosis hATTR)" en materia del compuesto conocido como ALN-TTRsc02, con número de Protocolo: ALN-TTRSC02-002 y Ref. Helios A en materia de amiloidosis hereditaria por transtiretina que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del

the Protocol, using the resources provided by the "SPONSOR", which, under no circumstance, will be considered part of the equity held by the Institute, and such resources will be managed by the "INSTITUTE" solely pursuant to the purpose agreed to, as per the terms set forth herein.

país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en "EL PROTOCOLO", mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR", los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del Instituto, y sólo estarán bajo la administración de "EL INSTITUTO" para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

SECOND: The "PARTIES" agree the "PROTOCOL" will be developed according to the International Conference on Harmonization (ICH) Directives on Clinical Research Good Practices and the provisions of the General Health Law on Clinical Research, and all current legislation from Local and International Bodies, applicable to the "PROTOCOL".

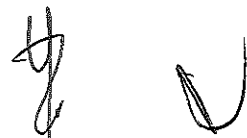
SEGUNDA: "LAS PARTES" acuerdan que se llevará a cabo "EL PROTOCOLO" conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para "EL PROTOCOLO".

"THE PARTIES" agree that the "PROTOCOL" shall be conducted according to the current applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Standards, as well as any other criteria or provision established by the corresponding Mexican authorities involved in the performance of the Study, as well as relevant international regulations and guidelines, such as the Declaration of Helsinki by the World Medical Association, the applicable laws and regulations regarding implementation of good clinical practices in the performance of clinical studies of health products for human use, guidelines and regulations regarding good clinical practices (for example, the rules of the International Conference on Harmonization (ICH)) and all national and international guidelines and regulations on this matter.

"LAS PARTES" acuerdan que "EL PROTOCOLO" será conducido de acuerdo con toda la legislación vigente y aplicable, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, así como las regulaciones y guías internacionales relevantes, tales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las leyes y regulaciones aplicables sobre la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.

Any change to the "PROTOCOL" proposed by any "PARTY" must be in writing and agreed to by the "PARTIES", and must have the authorization of the relevant Committees and COFEPRIS, if so required; otherwise, the change will not be appropriate with the understanding that in such case the "SPONSOR" will be represented by a

Cualquier modificación a "EL PROTOCOLO" que proponga alguna de "LAS PARTES", deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités y de COFEPRIS, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente, en el



member designated and authorized by its Medical Director to participate in such matters.

entendido de que por parte de "EL PATROCINADOR", en este supuesto, deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.

THIRD: AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: The "SPONSOR" will deliver the resources to develop the "PROTOCOL" to the "INSTITUTE" according to the amounts and terms established in the use of resources stipulated in **Appendix C**, integrally included in this Agreement.

TERCERA: MONTO DE LA APORTACIÓN: "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" los recursos para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el **Anexo C**, que forma parte integrante del presente Convenio.

These resources are deemed outside funds and not part of the Equity held by the "INSTITUTE", therefore these resources are not taxable and by consequence not subject to Value Added Tax (IVA), under the terms of Article 15, section XV, of the Value Added Tax Law, therefore this Agreement will serve as the receipt as so permitted by law for all the resources the "SPONSOR" delivers to the "INSTITUTE" to develop the "PROTOCOL".

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de "EL INSTITUTO", por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que "EL PATROCINADOR" entregue al "INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO".

Appendix C to this agreement will specify the amounts that the "SPONSOR" or his designee will pay for the Clinical Trial, the timing of such payments and the payee. Such amounts will represent the fair market value of the covered costs associated with the Clinical Trial and will not take into account the volume or value of any recommendation or business.

El **Anexo C** del presente convenio, especificará los montos que "EL PATROCINADOR" o la persona que esta designe pagarán por el Estudio clínico, el momento de tales pagos y el destinatario. Dichos montos representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Estudio clínico y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

The total amount must include, at least, the following items:

El monto total debe contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

- 1) Indirect expenses
- 2) Percentage in favor of the "INSTITUTE"
- 3) Expenses of an urgent nature
- 4) Operating expenses
- 5) Procurement of inputs and equipment for rent
- 6) Investment expenses
- 7) Financial support for the staff participating in the research project

- 1) Gastos indirectos
- 2) Porcentaje a favor de "EL INSTITUTO"
- 3) Gastos de carácter urgente
- 4) Gastos de operación
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos en alquiler
- 6) Gastos de inversión
- 7) Apoyos económicos al personal participante en el proyecto de investigación

Handwritten signatures and initials, including a large signature on the right and two smaller ones below it.

8) Recruitment of assistants

8) Contratación de colaboradores

Such amount will be allocated in accordance with the amounts shown in **Appendix C**, integrally included in this Agreement.

Dicho monto se empleará de conformidad con los montos que se muestran en el **Anexo C**, que forman parte integrante del presente Convenio.

FOURTH. TERM: The "INSTITUTE" agrees with the "SPONSOR" that the binding term on the Agreement will be 5 years (day/ month/year) from the signature date, which may be extended on the mutual agreement of the "PARTIES", through a formal Amendment to the Agreement, provided that the need for extension is notified in writing with at least (60) sixty calendar days in advance.

CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que el plazo vinculante del Convenio será de **(5) cinco años** contados a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre "LAS PARTES", mediante Convenio Modificadorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos (60) sesenta días naturales de anticipación

FIFTH. OBLIGATIONS OF THE "SPONSOR":

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

1. The "SPONSOR" will provide to the "INSTITUTE", according to the amounts and terms agreed in Exhibit C, sufficient resources to develop and complete the respective research project, to ensure the "PROTOCOL" is not suspended.

1. "EL PATROCINADOR" aportará a "EL INSTITUTO", de acuerdo a los montos y plazos convenidos en el **Anexo C**, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que "EL PROTOCOLO" no se suspenda.

a) In the event the "PROTOCOL" is suspended due to the failure of the "SPONSOR" to provide the resources it has committed to provide as stated in Appendix C and the research project is deemed by the Institute's Internal Research Commission a priority or to have a high social and/or economic impact, the project may continue to be financed by any other of the sources of financing indicated in Article 39 of the National Health Institute Law in accordance with section 4 paragraph i) of the Guidelines for the Administration of Resources of third parties to finance research projects at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán. It will continue non-for profit and only taking into account the social benefit involved

a) En el supuesto de que se suspenda "EL PROTOCOLO" porque "EL PATROCINADOR" de los recursos no los suministre de la manera en que se ha comprometido a suministrar de acuerdo con lo establecido en el **Anexo C** y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del Instituto como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación

in its performance, always in accordance with applicable laws and regulations, including those related to Industrial and Intellectual Property.

que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique, y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.

- b) When the "RESEARCH PROJECT" continues its development at a National Health Institute other than that originally designated, the resources will be transferred to the National Health Institute that takes possession of the research project, under the terms of Article 41, section IX of the National Health Institute Law.
 - c) When research projects financed with third party resources are developed, the **PERSON RESPONSIBLE FOR THE PROJECT** and the **"SPONSOR"** of the resources will be governed by the current legal provisions and regulations on copyrights and industrial property in effect in Mexico.
2. The temporary economic support established in **Exhibit C**, for research support personnel, will be paid internally on a monthly basis, for which assistants will be hired under the regime of professional services for fees similar to salaries, establishing in the relevant Agreement the purpose to be fulfilled, as well as the reports that must be submitted in connection with its fulfillment.
 3. Recognize that the goods acquired by the "INSTITUTE" with third party resources

- b) Cuando "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.
 - c) Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se registrarán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.
2. Los apoyos económicos temporales establecidos en el **Anexo C**, para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán internamente en forma mensual, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.
 3. Reconocer que los bienes adquiridos por "EL INSTITUTO" con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.
 4. En el supuesto de que al término de "EL PROTOCOLO" exista algún remanente, el

Handwritten signatures and initials in black ink, including a large 'N' at the top right and three distinct signatures below it.

will be added to the equity held by the "INSTITUTE" and will be duly inventoried and stored as per current regulations.

4. In the event of any remnant on the completion of the "PROTOCOL", this will be given to the support fund for the Department assigned to the "RESEARCHER", location that developed the research.

5. The "SPONSOR" is obliged to carry out the Monitoring Plan of the "PROTOCOL" with the purpose of verifying its compliance, on the assumption that the obligation is independent of the supervision of the "RESEARCHER".

SIXTH. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE:

The "INSTITUTE" promises the research projects and activities related to the "PROTOCOL", financed with third party resources, will be subject to the following:

a) These will be authorized by the President of the "INSTITUTE", after receiving favorable opinions from the appropriate Internal Research Commissions and of the Federal Commission for the Protection against Health Risks (COFEPRIS), if applicable due to the nature of the "PROTOCOL".

b) The "INSTITUTE", through its President, will inform the Governing Board, once a year, providing institutional reports, on the progress of the research projects, during the time agreed. The report will include the project title, department responsible, researchers, participants, research line, scheduled start and end date, internal and outside financing, first and second semi-annual progress,

mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de "EL INVESTIGADOR", lugar donde se llevó a cabo la investigación.

5. "EL PATROCINADOR" se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de "EL PROTOCOLO" con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de "EL INVESTIGADOR".

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO:

"EL INSTITUTO" se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con "EL PROTOCOLO", financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a) Deberán ser autorizados por el Director General de "EL INSTITUTO", previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de "EL PROTOCOLO".

b) "EL INSTITUTO", a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, una vez al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El informe deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c) La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación del Instituto, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el titular de esta

objectives, details of the progress made during the reporting period, and observations.

- c) The Coordinating Commission of National Health Institutes and Specialized Hospitals will be deemed informed of the Institute's research projects through the Governing Body reports received by the head of this office, in their capacity as Secretary to same.
- d) The Internal Committee tasked with overseeing the use of resources allocated to the research and/or the Internal Research Commission will evaluate the development of the research projects at any time, and the President of the "INSTITUTE" will report the results to the Governing Body.
- e) The health-related research including the research herein, will be carried out pursuant to the general guidelines in strict adherence of the General Health Law, the Regulation to the General Health Law on Health-Related Research, and also the Official Mexican Standards, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the implementation of health research projects in human beings and other applicable provisions.

Referring to biomedical research, the "INSTITUTE" will be subject, to this effect, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding Ethical Principles for Medical Investigation in Human Beings, agreed to at the 18th World Health Assembly held in Helsinki, Finland in June 1964, amended by the 29th World Health Assembly held in

Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

- d) El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier momento y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.
- e) La investigación para la salud, incluida la del presente convenio, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales, en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.

En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000 Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002. Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea

Tokyo, Japan in October 1975, and the 35th World Health Assembly held in Venice, Italy in October 1983; and also the 41st World Health Assembly held in Hong Kong in September 1989, the 48th Somerset West General Assembly held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland held in October 2000, Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Washington 2002; Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

- f) The researchers may present the research projects to the Commissions described in section a) to this point, at any time, for the preparation of the opinion corresponding.

- f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

SEVENTH. TAXES: The Resources the "SPONSOR" will deliver to the "INSTITUTE" to develop the "PROTOCOL" are deemed outside funds and not part of the Equity held by the Institute, which only manages said funds, therefore these amounts are not taxable and are not subject to Value Added Tax, as per the terms of Article 15, section XV, of the Value Added Tax Law.

SÉPTIMA. IMPUESTOS: Los Recursos que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, "LAS PARTES" están de acuerdo en que para efectos de que "EL PATROCINADOR" pueda acreditar la aportación de los Recursos a "EL PROTOCOLO", el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

Therefore, the "PARTIES" agree that in order for the "SPONSOR" to be able to accredit the contribution of the Resources to the "PROTOCOL", this Agreement will serve as the receipt as so permitted by law, for all resulting legal effects.

OCTAVA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que "EL PROTOCOLO", mediante el cual se desarrollarán los procedimientos establecidos en la investigación, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo B**, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.

"EL INVESTIGADOR" llevará a cabo el Estudio clínico estrictamente de acuerdo con "EL PROTOCOLO" aprobado por "EL PATROCINADOR", por los Comités Correspondientes y por "COFEPRIS", con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio y las instrucciones de "EL PATROCINADOR".

EIGHTH. THE PROTOCOL: The "INSTITUTE" and the "SPONSOR" have agreed with the



“SPONSOR” that the “PROTOCOL”, by which the procedures established in the research will be developed, accompany this Harmonization Agreement as **Appendix B**, to be integrally included in this Agreement.

The “RESEARCHER” will conduct the Clinical Study strictly in accordance with the Protocol approved by the “SPONSOR”, by the relevant Committees and by “COFEPRIS”, with the appropriate Informed Consent Form, with the scope agreed upon in this Agreement and the instructions of the “SPONSOR”.

The “RESEARCHER” will ensure that all the subjects enrolled in the Clinical Trial are informed, in accordance with the ICH/GCP, of all relevant aspects of their participation in the Clinical Trial, and that they have given their informed consent in writing using the Informed Consent Form.

The “PARTIES” agree that in the event of any dispute or discrepancy between the Protocol and this Agreement that the “PROTOCOL” will prevail with respect to conduct of the “PROTOCOL”, and the terms agreed to in this Agreement will prevail on other matters.

NINTH THE RESEARCHER: The “RESEARCHER” is obliged to develop the “PROTOCOL” and may receive remunerations as per the terms of Chapter III, Section 10, Subsection A, Point I, of the Guidelines for the Administration of Third-Party Resources Allocated to Financing Research Projects.

THE “RESEARCHER” certifies that at the time of signature of this document, neither him, nor any personnel providing services relating to the Clinical Trial are debarred or disqualified or are under consideration to be debarred or

“EL INVESTIGADOR” garantizará que todos los sujetos inscritos en el Estudio clínico sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el Estudio clínico, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

“LAS PARTES” convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre “EL PROTOCOLO” y el presente Convenio, prevalecerá lo acordado en el Convenio con respecto a la realización de “EL PROTOCOLO”, y los términos acordados en el presente Convenio prevalecerán en relación con los demás asuntos.

NOVENA. DEL INVESTIGADOR: “EL INVESTIGADOR” se obliga a llevar a cabo “EL PROTOCOLO” y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Sección 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

“EL INVESTIGADOR” certifica que a la fecha de la firma de este instrumento, ni él, ni cualquier persona que provea servicios relacionados con el Ensayo Clínico, se encuentra inhabilitada o descalificada, o en observación para ser inhabilitada o descalificada, por una autoridad regulatoria, para participar en investigación clínica. “EL PATROCINADOR” será notificado a la brevedad si se llegara a tener conocimiento de estar inhabilitada o descalificada.

“EL INVESTIGADOR” reconoce y aprueba, y se compromete a lograr que los sub-investigadores del Ensayo Clínico reconozcan y aprueben, la recopilación, el uso, el procesamiento y la difusión por parte de “EL PATROCINADOR” de información personal de “EL INVESTIGADOR” y los sub-investigadores tal como nombre, dirección, formación y experiencia en ensayos clínicos, información financiera relacionada, entre otras cosas, con pagos compensatorios y

disqualified, by any regulatory authority, from participating in clinical research. The "SPONSOR" will be promptly notified if any of the foregoing parties are or are proposed to be, debarred or disqualified.

"Researcher" acknowledges and consents to, and will cause all sub-researchers for the Clinical Trial to acknowledge and consent to, Sponsor's collection, use, processing, and disclosure of Researcher's and sub-researcher's personal information, respectively, including details of his/her name, address, qualifications and clinical trials experience, financial information relating to, among other matters, compensation and reimbursement payments and other personal data for administrative purposes in connection with Researcher's or sub-researcher's appointment as Researcher or sub-researcher, respectively, of the Clinical Trial.

"Researcher" understands and expressly agrees and will cause all sub-researchers for the Clinical Trial to expressly agree that this information may, if necessary for these purposes, be made available to ethics committees, government authorities and other companies within the Sponsor's group of companies located both in the country in which the Clinical Trial will be carried out, in other countries in the EEA and in the United States or otherwise as required by Applicable Law, in particular, the FDA's rules and regulations regarding Financial Disclosure by Clinical Researchers (i.e., Title 21, Part 54 of the U.S. Code of Federal Regulations), as amended from time to time, or as necessary for the purposes of Good Clinical Practice or data protection audits or inspections.

TENTH. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES: The "PARTIES" have obtained the authorization of the Committee(s) corresponding to commence the

reembolsos y demás datos personales de índole administrativa relacionados con la designación del Investigador y los sub-investigadores como Investigador o sub-investigadores respectivamente del Ensayo Clínico.

"EL INVESTIGADOR" entiende y acuerda expresamente y se compromete a lograr que los sub-investigadores del Ensayo Clínico acuerden expresamente que esta información puede, de ser necesario para un propósito específico, estar a disposición de los comités de ética, autoridades gubernamentales y otras empresas dentro del grupo de empresas de "EL PATROCINADOR", localizadas tanto en el país donde se realiza el Ensayo Clínico, en otros países de EEA y en Estados Unidos, o según lo requiera la Ley Vigente, en particular, las reglas y regulaciones de la FDA relacionadas con la Declaración de los Intereses Financieros de los Investigadores de Ensayos Clínicos (o sea, Sección 21, Punto 54 del Código de Regulaciones Federales de Estados Unidos), conforme a las actualizaciones periódicas, o según sea necesario para cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas o auditorías o inspecciones sobre protección de datos.

DÉCIMA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como **Anexo D**.

DÉCIMA PRIMERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA SEGUNDA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio y todas las aprobaciones



"PROTOCOL", authorization that accompanies hereto as **Appendix D**.

ELEVENTH. THE RESEARCH COMMITTEES. The "INSTITUTE" promises the development of the "PROTOCOL" will be subject to the oversight of the relevant Research Committee(s), which will operate according to the International Conference on Harmonization (ICH) Directives on Clinical Research Good Practices and the terms of the General Health Law on Clinical Research.

TWELFTH RECRUITMENT OF PARTICIPANTS. On the Agreement taking effect and all the necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other appropriate authority, the "INSTITUTE" will start to recruit Participants established in the "PROTOCOL", which is integrally included in this Agreement.

THIRTEENTH. CONSENT BY THE RESEARCHERS. Prior starting any specific "PROTOCOL" procedure the "RESEARCHER" or the person designated by the "INSTITUTE" will obtain the written consent of the "PARTICIPANTS" prior to starting any specific procedure on the Protocol. This obligation also extends to those subjects found not to be eligible after the screening process.

The research method to be applied to the "PARTICIPANTS" is to obtain their consent as per that provided by Official Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012 and what is provided by NOM-004-SSA3-2012, the Clinical File, and the Code of Ethics agreed to at the 18th World Health Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended at the 29th World Health Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975 and at the 35th World Health Assembly held in Venice, Italy in October 1983, and also the 41st World Health Assembly held Hong Kong in September 1989, the 48th Somerset West General Assembly held in South Africa in October 1996, and the 52nd

necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de "LOS PARTICIPANTES", conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA TERCERA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "LOS PARTICIPANTES". Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "LOS PARTICIPANTES" es obtener su consentimiento informado, de acuerdo a lo que se determina en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y lo que prevé la NOM-004-SSA3-2012 referente al expediente clínico y a los principios éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki Finlandia, de junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975; a la 35ª Asamblea Médica Mundial, efectuada en Venecia Italia en octubre de 1983; a la 41ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Hong Kong en septiembre de 1989; a la 48ª Asamblea General Somerset West que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y a la 52ª Asamblea General que se efectuó en Edimburgo Escocia en octubre de 2000, Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Paciente.

DÉCIMA CUARTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO", en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos

General Assembly in Edinburgh, Scotland held in October 2000, Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. applying in any case the standard that gives the Participant the greatest protection.

FOURTEENTH. INDEMNITY FOR DAMAGES CAUSED BY THE MEDICATION: The "SPONSOR" agrees with the "INSTITUTE" to be bound to the responsibility for the costs resulting from any medical care required by the "PARTICIPANTS", as well as to provide compensation to the "PARTICIPANTS" included in the "PROTOCOL" in case they have suffered any damage due to the medication provided pursuant the "PROTOCOL", provided the damage is caused directly by the study medication and/or procedures required by the "PROTOCOL", insofar that the injuries were not caused by breach to the guidelines of the "PROTOCOL" or by the "PARTICIPANTS" failing to comply with the instructions given by the researchers; in addition, no compensation will be given to any participant for lost wages, time spent, or nuisance.

If the damages or injuries incurred are not the direct result of the medication and/or procedure for the Research Project or Protocol, the "PARTICIPANTS" will cover directly any expenses generated due to other causes.

The "SPONSOR" will also be liable for any damage to health arising from the performance of the research; as well as for any damage arising from or attributable to the early termination or

derivados del cuidado médico requerido por "LOS PARTICIPANTES", así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en "EL PROTOCOLO", en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a "EL PROTOCOLO", siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento del estudio y/o procedimientos requeridos por "EL PROTOCOLO", en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO" o por no cumplir "EL PARTICIPANTE" con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a "LOS PARTICIPANTES" por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del Proyecto o Protocolo de Investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por "LOS PARTICIPANTES".

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como de aquellos daños derivados o atribuibles a la interrupción repentina o suspensión anticipada del tratamiento, en ambos casos por parte de "EL PATROCINADOR", por causas no atribuibles al sujeto de investigación y/o no ocasionado por "EL INVESTIGADOR", según se establece en la cláusula 27.

DÉCIMA QUINTA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para "EL PROTOCOLO", en los términos establecidos por éste.

Todo medicamento, equipo y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO"

sudden suspension of the treatment, in both cases by SPONSOR, for causes not attributable to the research subject and/or not due to the fault of the "RESEARCHER" as outlined in Section 27.

FIFTEENTH. MEDICATIONS AND SUPPLIES:

The "SPONSOR" agrees with the "INSTITUTE" to provide the pharmaceuticals, materials, and equipment necessary for the "PROTOCOL" as per the terms set by same.

The medications, equipment and materials supplied by the "SPONSOR" to the "INSTITUTE" to develop the "PROTOCOL" will not be used for for any purpose other than that set forth in this Agreement, and drugs, materials and research equipment will be used for the study only in strict accordance with the "PROTOCOL", and/or any written instruction from the "SPONSOR".

The "INSTITUTE", through the "RESEARCHER" will store the Investigational Product in a dry, secure and protected location. The "RESEARCHER" will be responsible for carrying the accounting for the medications received from the "SPONSOR" to be applied and administered to the "PARTICIPANTS" according to the requirements. The "RESEARCHER" will carry adequate registries and will ensure the supply, management, storage, distribution and adequate use of the Study Medication and any other material supplied by "SPONSOR" including but not limited to the equipment, pursuant to the "PROTOCOL".

Upon termination of this agreement or termination of the applicable Research Project, the "INSTITUTE", through the "RESEARCHER", will return or dispose, at the request of the "SPONSOR", of any unused medication, if any, the "SPONSOR" will bear the expenses arising therefrom.

no podrá ser utilizado para ningún otro fin que no sea establecido en este convenio, y se utilizaran fármacos, materiales y equipo de investigación para el estudio solo en estricta conformidad con "EL PROTOCOLO" y/o cualquier instrucción escrita de "EL PATROCINADOR"

"EL INSTITUTO", a través de "EL INVESTIGADOR", salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento del Proyecto de Investigación y será el Investigador Responsable quien llevará a cabo la contabilidad del medicamento recibido por "EL PATROCINADOR" para aplicarse y administrarse a "LOS PARTICIPANTES" de acuerdo a los requerimientos. "EL INVESTIGADOR" será quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por "EL PATROCINADOR", incluyendo pero no limitando a los equipos, de conformidad con "EL PROTOCOLO".

A la terminación de este convenio o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, "EL INSTITUTO", a través de "EL INVESTIGADOR", devolverá o eliminará, a petición de "EL PATROCINADOR", cualquier medicamento no utilizado, en su caso, "EL PATROCINADOR" costeará los gastos que con motivo de ello se derive.

Una vez que concluya "EL PROTOCOLO", y si el fármaco proporcionado al participante tuvo resultados benéficos en su salud, "EL PATROCINADOR", en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándose a "LOS PARTICIPANTES" para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada; el tiempo que sea necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que "EL INVESTIGADOR" determine acorde con "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA SEXTA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL

Once the "PROTOCOL" is concluded, and if the drug provided to the participant had beneficial results in his/her health, the "SPONSOR", as a compassionate use, is obliged to continue providing it so that his/her treatment is not interrupted and his/her health is affected; the time it is necessary to continue with the supply of said drug will be the time that the " RESEARCHER" determines in accordance with the "PROTOCOL".

SIXTEENTH. CUSTODY AND HOLDING OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: The "INSTITUTE" agrees with the "SPONSOR" to promise to hold documents classified by local and international legislation as essential and source for all Participants in the "PROTOCOL", among others the clinical files, for the period of time of five(5) years, from the end of the "PROTOCOL".

Before the end of the established period, "RESEARCHER" will notify the "INSTITUTE" with 60 (sixty) calendar days in advance, the disposal or destruction of these documents and records, so that "SPONSOR" finds different means for the conservation on its behalf, cost that will be covered by "SPONSOR".

The "INSTITUTE" will not be responsible for any breach of the obligations stipulated in this clause, if it is caused by an act of God or force majeure.

SEVENTEENTH. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event the "SPONSOR" is an entity operating in the pharmaceutical industry, all formats, reports, contents, and information generated as a result of the "PROTOCOL" will be the property of the "SPONSOR" and therefore no royalty will be given to either the "INSTITUTE" or the "RESEARCHER".

"INSTITUTE" conviene con "EL PATROCINADOR" que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos "LOS PARTICIPANTES" del "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un periodo de cinco (5) años, a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

Antes de transcurrir el periodo establecido, "EL INVESTIGADOR" notificará a "EL PATROCINADOR" con 60 (sesenta) días naturales de anticipación, de la disposición o destrucción de dichos documentos y registros, para que "EL PATROCINADOR" encuentre medios diferentes para su conservación por su cuenta, costo que será cubierto por "EL PATROCINADOR".

"EL INSTITUTO" no será responsable por cualquier incumplimiento a las obligaciones estipuladas en la presente cláusula, si éste se origina por caso fortuito o fuerza mayor.

DÉCIMA SÉPTIMA. PROPIEDAD INTELECTUAL: En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, informes, contenidos e información que sean generados como resultado de "EL PROTOCOLO" serán propiedad de "EL PATROCINADOR" y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a "EL INSTITUTO", ni a "EL INVESTIGADOR".

En el supuesto de que de "EL PROTOCOLO" se deriven invenciones o mejoras, "EL PATROCINADOR" tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que "EL INSTITUTO" le proporcionará toda la información y/o documentación respecto de este convenio y que requiera para tal efecto.

"EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable para la realización de todas aquellas actividades para que "EL PATROCINADOR" o su

In the event the development of the "PROTOCOL" were to produce inventions or improvements, the "SPONSOR" will have the right to seek, in its name, the registry of these with the corresponding authorities, for which the "INSTITUTE" will provide all the information and/or documentation necessary to this effect.

The "RESEARCHER", to the best of his ability, will provide reasonable assistance for the performance of all such activities so that the "SPONSOR" or its designee may own and use, as provided by applicable law, all the Inventions and/or discoveries made under this Agreement.

The "PARTIES" may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose.

EIGHTEENTH. CONFIDENTIALITY: The "PARTIES" during the Research project and after the termination or expiration of the Agreement agree to uphold strict confidentiality on the activities and information provided each other in relation to the development of the "PROTOCOL" and this Agreement, therefore the **PARTIES** will not reveal such information to third parties and will only permit the employees or collaborators access to same on a need to know basis by reason of their participation in the "PROTOCOL". unless such information is required by an authority empowered for such purposes or has a public classification according to the applicable confidentiality and transparency regulations governing the "INSTITUTE".

On the other hand, the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" will exclusively use the information in terms of what is established in this Agreement, considering such information as an Industrial Secret according to articles 82, 83, 85 and 86 of the Industrial Property Law.

designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los Inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este convenio.

"LAS PARTES" no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

DECIMA OCTAVA. CONFIDENTIALIDAD: "LAS PARTES" durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del presente Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de "EL PROTOCOLO" y del presente Convenio, por lo que "LAS PARTES" no podrán compartirla, usarla o revelarla a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en "EL PROTOCOLO", a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige al "INSTITUTO".

Por su parte, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 82, 83, 85 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

Durante el Ensayo Clínico y por un período de diez (10) años después de la finalización del estudio clínico, ni "EL INSTITUTO", ni "EL INVESTIGADOR" (a) publicarán, divulgarán, difundirán, entregarán o facilitarán a un tercero información no pública provista por o en nombre de "EL PATROCINADOR", relacionada con el Ensayo Clínico (la "Información Confidencial"). (b) utilizarán Información Confidencial por motivos ajenos a la realización del Ensayo Clínico, o (c) publicarán o difundirán los resultados del Ensayo Clínico, excepto de

During the Clinical Trial and for a period of ten (10) years after completion of the clinical study, neither the "INSTITUTE" nor "RESEARCHER" will (a) publish, disseminate or otherwise disclose, deliver or make available to any third party any non-public information provided by or on behalf of "SPONSOR" in connection with the Clinical Trial (the "Confidential Information"), (b) make use of any Confidential Information other than in the conduct of the Clinical Trial, or (c) disclose or publish results of the Clinical Trial, except in accordance with section twelve (Publication) or as specifically directed by "SPONSOR".

The confidentiality and secrecy obligation for the "INSTITUTE" will observe and will be effective according to the provisions of the Federal Law of Transparency and Access to Public Information, General Law of Transparency and Access to Public Information, General Law of Protection of Personal Data in Possession of Obligated Subjects, upon execution of this Agreement and will conclude until such information becomes public domain.

All the study information and medication provided to the "RESEARCHER" or results of the Study are Confidential Information and are the sole and exclusive property of the "SPONSOR".

The "RESEARCHER" will instruct all persons to whom Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Agreement.

While the "PROTOCOL" is conducted, the "RESEARCHER" and the work team participating therein may provide personal data to the "SPONSOR" or the "CRO", who are bound to protect them within the scope of application of current legislation. Such personal data may

acuerdo con la cláusula décimo segunda (Publicación) del presente Contrato, o en caso de ser específicamente indicado por "EL PATROCINADOR".

La obligación de confidencialidad y de reserva para "EL INSTITUTO" se ajustara y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a "EL INVESTIGADOR" o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de "EL PATROCINADOR"

"EL INVESTIGADOR" instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio.

Durante el desarrollo de "EL PROTOCOLO", el "INVESTIGADOR" y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a "EL PATROCINADOR" o "LA CRO", quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a los beneficiarios bajo este Acuerdo para los siguientes propósitos: (a) la conducción y del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", (b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras a "EL PATROCINADOR", "LA CRO", sus agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en

include names, contact information, work experience and professional competences, publications, résumés and education background and information related to potential conflicts of interests and payments made to beneficiaries under this Agreement for the following purposes: (a) performance of the "RESEARCH PROJECT", (b) verification by government or regulatory agencies of the "SPONSOR", the "CRO", its agents and affiliates, (c) compliance with legal and regulatory requirements, (d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a similar purpose, (e) storage in databases to facilitate the selection of Researchers for future clinical trials, and (f) compliance with applicable anti-corruption laws. The names of the research staff members may be processed in the research project contact database of the "CRO" only for purposes related to the "RESEARCH PROJECT".

www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar, e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación de "LA CRO" sólo para propósitos relacionados con el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"

NINETEENTH. PUBLICATION OF RESULTS: after the conclusion of the Research Project or Protocol, the "SPONSOR" will authorize the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" to publish the results of INSTITUTE's and RESEARCHER's conduct of the "PROTOCOL", recognizing their respective rights.

DÉCIMA NOVENA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.

Según lo que ocurra primero, ya sea la publicación en diversos sitios de todos los resultados de "EL PROTOCOLO", o dieciocho (18) meses después de concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de las actividades realizadas por "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" sobre "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.

Whichever occurs first, the multi-site publication of all of the results of the PROTOCOL, or eighteen (18) months after the conclusion of the Project or Investigation Protocol, "SPONSOR" will provide the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" the authorization to publish the results of the activities performed by the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" pursuant the "PROTOCOL" acknowledging the right to both.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deben proporcionar primero a "EL PATROCINADOR" una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos sesenta (60) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. "EL PATROCINADOR" podrá solicitar y "EL INSTITUTO" e "EL INVESTIGADOR" deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o

Before publishing or submitting any study results, whether from a single site or multiple sites, the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" must first provide the "SPONSOR" with a copy of any proposed publication or presentation (in any event "Publication") at least sixty (60) days prior to delivery or submission of such publication. The "SPONSOR" may request and the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" must comply with such request, (a) that any Confidential Information be deleted or modified or (b) that the publication or submission be delayed for up to an additional sixty days to allow the "SPONSOR" to file patent applications.

As to the moral rights of the "RESEARCHER", at all times recognition will be made to those who have participated in the publication, under the terms established in Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Law, applicable in Mexico.

TWENTIETH. QUALITY CONTROL, ASSURANCE, AND AUDITS: The "SPONSOR" agrees with the "INSTITUTE" that under its responsibility, the "SPONSOR" will designate qualified personnel who will be responsible for the quality control and assurance of or Protocol, therefore the "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" will provide access to all information resulting from the "PROTOCOL", including all documents that have been used to obtain information, such as clinical files, images, lab reports, etc.

The "INSTITUTE", upon prior notice, will provide reasonable access to the facilities and medical records directly related to the "PROTOCOL", when required by any foreign health regulatory authority, provided that the "SPONSOR" and its designees for an audit and monitoring, or inspection related to the Research Project subject-matter of this Agreement, notify the "INSTITUTE" at least ten business days prior to

presentación se demore hasta por sesenta días adicionales para permitir que "EL PATROCINADOR" presente solicitudes de patente.

Por lo que hace a los derechos morales de "EL INVESTIGADOR", en todo momento se hará el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.

VIGÉSIMA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Protocolo de Investigación, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso a toda información resultante de "EL PROTOCOLO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"EL INSTITUTO", previa notificación, proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con "EL PROTOCOLO", cuando lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en materia de salud, siempre que "EL PATROCINADOR" y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el Proyecto de Investigación objeto de este convenio, notifiquen a "EL INSTITUTO" con al menos diez días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.

"EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a "EL PATROCINADOR" dentro de las veinticuatro (24) horas de recibida cualquier solicitud de auditoría o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo de "EL PROTOCOLO" objeto de este Convenio por



the visit date, unless exceptional circumstances are duly justified.

parte de una autoridad regulatoria y permitir que "EL PATROCINADOR" asista a "EL INSTITUTO" a responder a cualquier solicitud.

The " RESEARCHER" will, to the best of his ability, notify the "SPONSOR" within twenty-four (24) hours of receiving any request for a national governmental audit or requirement related to the performance of the "PROTOCOL" subject-matter of this Agreement from a regulatory authority and will allow the "SPONSOR" to assist the "INSTITUTE" in responding to any such request.

"LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por "EL PATROCINADOR" y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

El anonimato de "LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

The "PARTICIPANTS" in the "PROTOCOL" will be informed that their information may be reviewed at any time by the personnel designated by the "SPONSOR" and by the corresponding authorities, local or international.

VIGÉSIMA PRIMERA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS: "LAS PARTES" convienen que "EL INVESTIGADOR" deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de informe de caso, y que se encuentre en el plan de documentación de "EL PROTOCOLO". La información transcrita al formato de informe de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por "EL PATROCINADOR".

The anonymity of the "PARTICIPANTS" in the "PROTOCOL" will be respected in adherence of the standards of ethics and legislation applicable.

"EL INVESTIGADOR" hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de sujetos de Estudio acordada con "LA CRO" (el "Máximo de inscriptos") antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. "LA CRO" podrá reducir este Máximo de inscriptos o finalizar la inscripción en "EL INSTITUTO", a criterio de "LA CRO" y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio. "EL INVESTIGADOR" no inscribirá más sujetos de Estudio que los que especifique el Máximo de inscriptos para "EL INSTITUTO" y "LA CRO" no estará obligado a efectuar ningún pago por los sujetos que excedan el Máximo de inscriptos de "EL INSTITUTO. Si bien no están obligadas a hacerlo, las partes podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción

TWENTY-FIRST. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA: The "PARTIES" agree the "RESEARCHER" will register and document in the clinical file all information contained in the case report form, and which is contained in the documentation plan for the "PROTOCOL". The information contained in the case report form will be sent to the data collection center within the times stipulated by the "SPONSOR".

The " RESEARCHER" will make every effort to enroll the maximum number of Study subjects agreed with the "CRO" (the "Maximum Enrollment") prior to the Date set for the completion of the enrollment. The "CRO" may reduce this Maximum Enrollment or terminate the enrollment at the "INSTITUTE" at the discretion

of the "CRO" and at any time, for example, when the overall objective of enrollment in the Study among all the Study sites is completed. The "RESEARCHER" will not enroll more Study subjects than those specified by the Maximum Enrollment for the "INSTITUTE" and the "CRO" will not be obliged to make any payment for subjects who exceed the Maximum Enrollment for the "INSTITUTE". Although they are not obliged to do so, the parties may agree in writing to modify the Date established for the completion of the registration or the Maximum Enrollment of the "INSTITUTE" or the "RESEARCHER".

If the Study includes the collection by the "INSTITUTE" of biological sample material from the Study by the "PARTICIPANTS" of the Study for research use, the "INSTITUTE" will comply with all applicable laws, regulations, codes of practice and guidelines related to the collection, storage, use, shipment and disposal of human biological material while conducting the Study with respect to human biological material from the Study in the possession of the "INSTITUTE".

TWENTY-SECOND: Data Privacy

(a) Subject Personal Data. The "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" shall obtain, in accordance with the Applicable Law, an informed consent from subjects to participate in the Clinical Trial approved by the Sponsor and the corresponding ethics committees and COFEPRIS. Such informed consent shall be obtained prior to subject's participation in the Clinical Trial and must contain language necessary to permit competent authorities, the ethics committees, the "SPONSOR" and its agents to access the personal data under the strict terms and conditions of the confidentiality and data privacy terms of such informed consent form. The informed consent shall include the right for "SPONSOR" and its designees and competent authorities to review raw study data, including original subject records, in all monitoring and auditing activities required to ensure quality

o el Máximo de inscritos del "EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR".

Si el Estudio incluye la recolección por parte de "EL INSTITUTO" de material de muestras biológicas del Estudio por parte de "LOS PARTICIPANTES" del Estudio para uso de investigación, "EL INSTITUTO" cumplirá con todas las leyes aplicables, reglamentos, regulaciones y códigos de práctica y guías relacionadas a la recolección, almacenamiento, uso, envío y disposición de material biológico humano en el desarrollo del Estudio con respecto a material biológico humano del Estudio en posesión de "EL INSTITUTO".

VIGÉSIMA SEGUNDA. PRIVACIDAD DE LOS DATOS

a) Datos personales del sujeto. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR". deberán obtener, de acuerdo con la Ley aplicable, un consentimiento informado de los sujetos para participar en el Ensayo clínico aprobado por "EL PATROCINADOR", los comités correspondientes y COFEPRIS. Dicho consentimiento informado se obtendrá antes de la participación del sujeto en el Ensayo clínico y deberá contener el lenguaje necesario para permitir que las autoridades competentes, los comités de ética, "EL PATROCINADOR" y sus agentes accedan a los datos personales de conformidad con los estrictos términos y condiciones de confidencialidad y privacidad de los datos de dicho formulario de consentimiento informado. El consentimiento informado incluirá el derecho de "EL PATROCINADOR" y de las personas que este designe, así como de las autoridades competentes, a revisar los datos primarios del estudio, incluidos los registros originales del sujeto, en todas las actividades de monitoreo y auditoría necesarias para asegurar la garantía de calidad y el cumplimiento de "EL PROTOCOLO", así como todos los requisitos legales y regulatorios. "EL INSTITUTO" y/o "EL INVESTIGADOR" informarán

assurance and compliance with the "PROTOCOL" as well as all legal and regulatory requirements. The Institution and/or the Researcher shall timely inform Sponsor when a subject is withdrawing consent.

oportunamente a "EL PATROCINADOR" cuando un sujeto retire su consentimiento.

(b) **Clinical Trial Staff Personal Data.** Both prior to and during the course of the Clinical Trial, the Researcher and the staff may be called upon to provide personal data which falls within the scope of the Applicable Law.

b) **Datos personales del personal del Ensayo clínico.** Tanto antes como durante el transcurso del Ensayo clínico, podrá recurrirse a "EL INVESTIGADOR" y al personal para que proporcionen datos personales que se encuadren en el alcance de la Ley aplicable.

For the "RESEARCHER", this personal data may include name, last name, contact information, work experience and professional qualifications, publications, resúmenes, educational background and information related to potential conflicts of interest, and payments made to payee(s) under this Agreement. For the staff, this personal data may include, amongst others, name, last name, contact information, phone number and curriculum vitae.

Para "EL INVESTIGADOR", estos datos personales pueden incluir nombre, apellido, información de contacto, experiencia laboral y calificaciones profesionales, publicaciones, currículos, antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses, y pagos realizados a los beneficiarios en virtud del presente Acuerdo. Para el personal, estos datos personales pueden incluir, entre otros, nombre, apellido, información de contacto, número de teléfono y currículo.

The personal data of the "RESEARCHER" and the staff may be processed for the following purposes: the conduct of clinical trials; verifications by competent authorities, "SPONSOR" and its agents and affiliates; compliance with legal and regulatory requirements; publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases worldwide that serve a comparable purpose; storage in databases to facilitate the selection of "RESEARCHER" for future clinical trials and anti-corruption compliance.

Los datos personales de "EL INVESTIGADOR" y del personal pueden procesarse para los siguientes fines: la realización de ensayos clínicos; verificaciones por parte de las autoridades competentes, "EL PATROCINADOR" y sus agentes y filiales; el cumplimiento de los requisitos legales y regulatorios; la publicación en www.clinicaltrials.gov y en sitios web y bases de datos de todo el mundo que sirvan para un propósito comparable; el almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de "EL INVESTIGADOR" para futuros ensayos clínicos y el cumplimiento de las medidas anticorrupción.

Los nombres de los miembros del personal podrán procesarse en la base de datos de contactos del Ensayo clínico de "EL PATROCINADOR" o de sus agentes únicamente con fines relacionados con el ensayo.

Names of members of staff may be processed in “SPONSOR”s or its agents’ Clinical Trial contacts database for trial-related purposes only.

The “INSTITUTE” and the “RESEARCHER” agree to inform their staff that their personal data will be collected and to respect the rights of the staff as data subjects and to obtain the appropriate consent, as required by the Applicable Law.

(c) Compliance with Applicable Law and best practices

The Institution shall comply and shall require any of the persons or entities performing the Clinical Trial on its behalf, including without limitation, the Researcher and the staff, to comply, with all Applicable Law, and guidelines governing data privacy.

The parties agree that the collection, processing and disclosure of personal data and medical information related to the subject, and personal data related to the Researcher and the staff is subject to compliance with Applicable Law, in particular personal data protection and security laws and regulations. When collecting and processing personal data, the parties agree to take appropriate measures to provide data subjects with all the information required as per the applicable privacy regulations about the collection and processing of their personal data, to obtain the appropriate consent, to safeguard these data, to maintain the confidentiality of subject related health and medical information, to grant data subjects reasonable access to their personal data, to ensure that data subjects can exercise their right to ask for correction or removal of their personal data and to prevent access by unauthorized persons.

“EL INSTITUTO” y “EL INVESTIGADOR” se comprometen a informar a su personal que se recogerán sus datos personales y a respetar los derechos del personal como sujetos de los datos y a obtener el consentimiento correspondiente, según lo exija la Ley aplicable.

c) Cumplimiento de la Ley aplicable y de las mejores prácticas: “EL INSTITUTO” cumplirá y exigirá a cualquiera de las personas o entidades que realicen el Ensayo clínico en su nombre, incluidos, entre otros, “EL INVESTIGADOR” y el personal, que cumplan con toda la Ley aplicable y las pautas que rigen la privacidad de los datos.

“LAS PARTES” acuerdan que la recopilación, el procesamiento y la divulgación de datos personales y de información médica relacionados con el sujeto, así como de datos personales relacionados con “EL INVESTIGADOR” y el personal, están sujetos al cumplimiento de la Ley aplicable, en particular las leyes y normas sobre protección y seguridad de los datos personales. Al recopilar y procesar datos personales, las partes acuerdan tomar las medidas adecuadas para proporcionar a los interesados toda la información exigida por la normativa sobre privacidad aplicable a la recopilación y el tratamiento de sus datos personales, para obtener el consentimiento adecuado, salvaguardar estos datos, mantener la confidencialidad de la información médica y de salud relacionada con el tema, conceder a los interesados un acceso razonable a sus datos personales, garantizar que los interesados puedan ejercer su derecho a solicitar la rectificación o la supresión de sus datos personales e impedir el acceso a ellos de personas no autorizadas.

d) Transferencia de datos: “EL PATROCINADOR” podrá transmitir datos personales a otras filiales del grupo de empresas Alnylam y a sus respectivos agentes en todo el mundo. En consecuencia,



(d) Transfer of data. Sponsor may transmit personal data to other affiliates of the Alnylam group of companies and their respective agents worldwide. Accordingly, personal data may be transmitted to countries outside the European Economic Area, such as the United States, which the EU has determined currently lack appropriate privacy laws providing an adequate level of privacy protection. Nonetheless, Sponsor and its affiliates of the Alnylam group of companies and respective agents will apply adequate privacy safeguards to protect such personal data. Personal data may also be disclosed as required by individual competent authorities or Applicable Law, such as to report serious adverse events.

The personal data will be kept only for the period necessary to fulfill the purposes of the collection, unless a longer retention period is required or permitted by the Applicable Law.

TWENTY-THIRD. CORRECTION OF CLINICAL DATA: The "INSTITUTE" agrees with the "SPONSOR" that in the event of any omissions, errors, or ambiguities in the clinical data transmitted, the "SPONSOR" will send the "RESEARCHER" a report detailing the data requiring reevaluation or correction. The "RESEARCHER" will attend to this report and respond within the times stipulated by the Sponsor.

TWENTY-FOURTH. REPORT OF SERIOUS ADVERSE EVENTS: The "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" will report any events that in accordance with the Official Mexican Standard NOM-220-SSA1-2016, Installation and operation of pharmacovigilance, and the Directives of the International Conference on Harmonization (ICH) and Clinical Good Practices, and also the

los datos personales pueden transmitirse a países no pertenecientes al Espacio Económico Europeo, como los Estados Unidos, que la UE ha determinado que carecen actualmente de una legislación adecuada sobre privacidad que ofrezca un nivel adecuado de protección de la privacidad. No obstante, "EL PATROCINADOR" y sus filiales del grupo de empresas Alnylam y sus respectivos agentes aplicarán las salvaguardias de privacidad adecuadas para proteger dichos datos personales. Los datos personales también pueden divulgarse según lo exijan las autoridades competentes o la Ley aplicable, por ejemplo para informar sobre eventos adversos graves.

Los datos personales se conservarán solo durante el período necesario para cumplir los fines de la recolección, a menos que se requiera o permita un período de conservación más extenso en virtud de la Ley aplicable.

VIGÉSIMA TERCERA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, "EL PATROCINADOR" enviará a "EL INVESTIGADOR" un informe de los datos que ameriten reevaluación o corrección. "EL INVESTIGADOR" atenderá y dará respuesta a este informe en los tiempos estipulados por "EL PATROCINADOR".

VIGÉSIMA CUARTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deberán informar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación, sin que

"PROTOCOL", whether considered serious or not serious adverse events, from the start and during the development of the Research Project or Protocol, without the need to require any authorization from the "SPONSOR".

Such adverse events must be reported within 24 hours after the "RESEARCHER" and/or the "INSTITUTE" learns of the event.

The "INSTITUTE" will make reasonable efforts to the extent of its ability to provide medical care to the "PARTICIPANTS" who require it in the event of adverse events related to the Study, which will be available at any time upon request. The "INSTITUTE" has facilities for the hospitalization of the "PARTICIPANTS" when necessary.

The expenses generated by the medical care that the "INSTITUTE" provides to the "PARTICIPANTS" solely as set forth in the paragraph above will be borne by the "SPONSOR", who must cover them under Level 7 of the Catalogue of Recovery Fees that governs the "INSTITUTE", regardless of whether it has Medical Insurance, since the care is being provided directly by the "INSTITUTE".

TWENTY-FIFTH Subcontracting. With "SPONSOR"'s prior written consent in each instance, The "INSTITUTE" may subcontract the performance of certain of its activities under this Agreement to qualified third parties, provided that (a) such third parties perform such activities in a manner consistent with the terms and conditions in this Agreement, (b) The "INSTITUTE" causes such third parties to be bound by and comply with the terms of this Agreement, as applicable, including but not limited to, all confidentiality and regulatory obligations, "SPONSOR" inspection, audit rights and data access, and "SPONSOR" ownership rights, (c) "INSTITUTE" remains liable for such third parties' performance, and (d)

para tal efecto requiera autorización alguna por parte de "EL PATROCINADOR".

El informe de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 horas después de que "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" hayan tenido conocimiento del evento.

"EL INSTITUTO", hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica a "LOS PARTICIPANTES" que lo requieran en caso de eventos adversos relacionados con el Estudio, la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida. "EL INSTITUTO" cuenta con instalaciones para internación de "LOS PARTICIPANTES" cuando así fuera necesario.

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que "EL INSTITUTO" brinde a "LOS PARTICIPANTES" únicamente como se encuentra establecido en el párrafo anterior serán asumidos por "EL PATROCINADOR", quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a "EL INSTITUTO", independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por "EL INSTITUTO".

VIGÉSIMA QUINTA. SUBCONTRATACIÓN:

Contando de antemano con el consentimiento escrito de "EL PATROCINADOR" para cada ocasión, "EL INSTITUTO" podrá subcontractar a terceros idóneos para realizar algunas de las actividades estipuladas en el presente Contrato, siempre y cuando (a) los contratistas realicen dichas actividades en cumplimiento con los términos y condiciones del Contrato, (b) "EL INSTITUTO" se encargue de que los contratistas se comprometan a cumplir con los términos del Contrato, según corresponda, incluyendo pero no limitado, a todas las obligaciones regulatorias y de confidencialidad e inspección de "EL PATROCINADOR", derechos de auditoría y acceso a los datos y derechos de propiedad de "EL PATROCINADOR", (c) "EL INSTITUTO" se

neither the "RESEARCHER" nor any sub-researcher has any direct or indirect financial interest in any such third parties.

responsabilice por el desempeño del contratista, y (d) ni "EL INVESTIGADOR" ni el sub-investigador tengan intereses financieros directos o indirectos con tales contratistas.

TWENTY-SIX. LABOR LIABILITY: The "RESEARCHER" agrees with the "SPONSOR" that it is expressly understood, recognized, and agreed that each of the "PARTIES" to this Agreement is and will be the employer of their respective employees assigned to the "PROTOCOL" and therefore each of the "PARTIES", independently, is and will be responsible for their relationship with their respective personnel in terms of the payment of salaries, benefits, contributions, severance payments, and/or other payments and obligations owed to their employees as a result of their activities performed by reason of this Agreement.

VIGÉSIMA SEXTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con "EL PATROCINADOR" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.

TWENTY-SEVENTH. INDEMNITY FOR LAWSUITS BROUGHT ON DAMAGES CAUSED BY THE MEDICATION AND/OR THE PROCEDURES ASSOCIATED WITH THE "PROTOCOL": The INSTITUTE agrees with "SPONSOR" is obliged to release the "INSTITUTE" from any and all obligation and liability and the "RESEARCHER" from any action and/or lawsuit and/or complaint that may be brought against same by any PARTICIPANT in the "PROTOCOL", provided the damage has been caused directly by the medication and/or procedures associated with the "PROTOCOL".

VIGÉSIMA SEPTIMA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL INSTITUTO", conviene con "EL PATROCINADOR" se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO".

The "SPONSOR" is also obliged to respond if the damage was caused as a consequence of the diagnostic procedures performed, as per that indicated in the "RESEARCH PROTOCOL" and the damage has been caused by legitimately required therapeutic or diagnostic measures, as a result of an unexpected adverse effect, caused by the pharmaceutical under analysis; by comparative medication; by the combination of

"EL PATROCINADOR" también se obliga a responder si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y que el daño haya sido causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa; por la combinación de sustancias o por procedimientos

Agreement INCMN/318/8/PI/005/19

substances, or by diagnostic procedures set and agreed to in the "PROTOCOL".

The "SPONSOR" will also be liable for damages attributable to and arising from the early termination or sudden suspension of the treatment, in both cases by SPONSOR, for causes not attributable to the research subject and/or not due to the fault of the RESEARCHER as outlined below.

In such case, the "SPONSOR" is obliged to cover the legal fees, medical expert fees, expenses, and others that may be incurred by the "INSTITUTE" to defend on any action and/or lawsuit and/or complaint that may be brought by any PARTICIPANT in the "PROTOCOL".

Neither the "SPONSOR" nor the "INSTITUTE" will be held liable for damages caused to the "PARTICIPANTS" due, including but not limited to, to the following:

- a) Fault, negligence, and/or bad medical practice by the "RESEARCHER" with the "PARTICIPANTS" in the "PROTOCOL";
- b) Improper use of the pharmaceutical associated with the research by the "RESEARCHER";
- c) Use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly required in the Protocol by the "RESEARCHER";
- d) Violation of the "RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" guidelines by the "RESEARCHER".

In these cases, the "RESEARCHER" will be held directly liable to the "INSTITUTE", the

Convenio INCMN/318/8/PI/005/19

de diagnóstico previstos y acordados en "EL PROTOCOLO".

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños atribuibles y derivados de la interrupción repentina o suspensión anticipada del tratamiento, en ambos casos por parte de "EL PATROCINADOR", por causas no atribuibles al sujeto de investigación y/o no ocasionado por "EL INVESTIGADOR".

En tal virtud, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que "EL INSTITUTO" tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

Ni "EL PATROCINADOR", ni "EL INSTITUTO" serán responsables por los daños causados a LOS PARTICIPANTES en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "EL INVESTIGADOR" con los "PARTICIPANTES" de "EL PROTOCOLO";
- b) Por el uso indebido del fármaco asociado con la investigación por parte de "EL INVESTIGADOR";
- c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en el Protocolo por parte de "EL INVESTIGADOR";
- d) Por violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".

En estos casos, "EL INVESTIGADOR" será el responsable directo ante "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR", "EL PARTICIPANTE" o cualquier TERCERO, por lo que será

“SPONSOR”, the “PARTICIPANT”, or any THIRD PARTY, therefore the “RESEARCHER” will be held liable for losses and/or damages caused and will be obliged to cover legal fees, medical expert fees, indemnities, expenses, and others that may be incurred by the “SPONSOR” or the “INSTITUTE” to defend on any action and/or lawsuit and/or complaint that may be brought against same by any “PARTICIPANT” in the “PROTOCOL”.

responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de “LOS PARTICIPANTES” en “EL PROTOCOLO”, que “EL PATROCINADOR” o “EL INSTITUTO” tuvieran que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

TWENTY-EIGHTH: REGISTRY OF RESEARCH PROJECTS OR PROTOCOLS: The “PARTIES” agree and authorize the “INSTITUTE” to carry a public registry of the information for the research projects or protocols that will contain, among other data, the name of the “PROTOCOL”, the information for the researchers participating, and a summary of the Research Project or Protocol; this registry will not include either methodological details or results for the “PROTOCOL”.

VIGÉSIMA OCTAVA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: “LAS PARTES” acuerdan, autorizan y facultan a “EL INSTITUTO” para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de “EL PROTOCOLO”, los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de “EL PROTOCOLO”.

TWENTY-NINETH. TOTAL AGREEMENT AND INTERPRETATION: The “PARTIES” agree the terms and conditions of this Agreement and its Appendices constitute the total agreement between the “PARTIES” and replace any other prior or concurrent statement or agreement, verbal or written, between the “PARTIES” concerning the subject of this document and no recent or subsequent Agreement will amend or expand same or be binding for the “PARTIES” unless such is in writing and signed by the authorized representatives for the “PARTIES”. The “PARTIES” expressly agree this document and its A, B, C, D, E, F and G appendices constitute the sole Agreement between the “PARTIES” and that there are no other Agreements between same, of any type, nature, or description, express or implied, verbal or other,

VIGÉSIMA NOVENA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: “LAS PARTES” convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre “LAS PARTES” y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre “LAS PARTES” con respecto a la materia del presente documento, y ningún Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para “LAS PARTES”, a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de “LAS PARTES”. Está expresamente acordado por “LAS PARTES” que este documento y sus anexos A, B, C, D, E, F y G constituye el único Convenio entre “LAS PARTES” y que no existen otros Convenios o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza

that have not been incorporated into this document.

THIRTIETH. ASSIGNMENT OF RIGHTS ON THE AGREEMENT: The "PARTIES" will not assign this Agreement or their respective covenants, in whole or in part, without the prior, written consent of the other Parties.

THIRTY-FIRST. REASONS TO DISCONTINUE THE "PROTOCOL". The "PARTIES" agree that the performance of the "PROTOCOL" may be discontinued by the "INSTITUTE" when:

- a) When there is any risk or serious damage to the health of the subjects in whom the research is conducted.
- b) When the ineffectiveness or absence of benefits of the "PROTOCOL" being performed is noticed.
- c) When the "SPONSOR" of the resources discontinues their supply, and shall be governed by the provisions of subsection a) number 1, section five herein

In the event either "PARTY" fails to comply with any of their respective obligations undertaken herein or with any legislation applicable, the Party affected will deliver written notice to the party at fault to correct the omission within no more than 6 (six) business days of receiving said notice, indicating the facts and conditions to identify the supposed omission and the actions to be applied to correct the fault.

If the party that incurred the fault fails to clarify, correct, or rectify their omissions within the time given, the other party may force compliance or rescind this Agreement without any court order being necessary and on simple written notice.

que no se hubieran incorporado en el presente documento.

TRIGÉSIMA. CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

TRIGÉSIMA PRIMERA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE "EL PROCOTOLO". "LAS PARTES" acuerdan que el desarrollo de "EL PROTOCOLO" podrá ser suspendido por parte de "EL INSTITUTO" cuando:

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de los sujetos en quienes se realice la investigación.
- b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de "EL PROTOCOLO" objeto de desarrollo.
- c) Cuando "EL PATROCINADOR" de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Quinta del presente convenio

En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 6 (seis) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

THIRTY-SECOND. CAUSES FOR TERMINATION: The "PARTIES" agree this Agreement may be terminated in the event of the following:

- a) When the "SPONSOR" of the resources discontinues their supply, and shall be governed by subsection a) number 1, section five herein
- b) By the "SPONSOR" at any time, provided that it has a formal notice to COFEPRIS stating the reasons for the early termination of the "PROTOCOL", if its performance has required an authorization by that authority.
- c) The "PARTIES" so agree, in writing;
- d) The term expires and the "PARTIES" have not renewed this Agreement by mutual agreement, prior to its expiry;
- e) Act of god or force majeure that would prevent the development of the purpose of this Agreement for more than 6 (six) months, for which the "PARTIES" may stipulate whether to extend the term accordingly, when the act of god or force majeure no longer affects same;
- f) The purpose of the Agreement is fulfilled prior to the expiry of this instrument;

"SPONSOR" may terminate the Research Project and this Agreement at any time and for any reason upon not less than 30 days prior written notice to "INSTITUTE" and "RESEARCHER".

In any of the foregoing cases, the "SPONSOR" agrees to cover the unpaid contributions, in accordance with the amount established in the Agreement.

TRIGÉSIMA SEGUNDA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio en los siguientes supuestos:

- a) Cuando "EL PATROCINADOR" de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Quinta del presente convenio.
- b) Por "EL PATROCINADOR" en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación anticipada de "EL PROTOCOLO", si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.
- c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.
- d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por mutuo acuerdo antes de su vencimiento;
- e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, "LAS PARTES" podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.
- f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

"EL PATROCINADOR" podrá dar por terminado el Proyecto de Investigación y el presente Convenio, en cualquier momento y por cualquier motivo, mediante una notificación por escrito entregada con al menos (30) treinta días de anticipación a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR".

En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the page, including a large stylized 'U' or 'V' shape, a signature that appears to be 'A', and another signature that appears to be 'J'.

Likewise, the "SPONSOR" agrees to reimburse the "INSTITUTE" the non-recoverable expenses, that is to say, those expenditures for the purchase of goods, hiring of personnel, incurred for the performance of the "PROTOCOL", etc., provided that these are reasonable, verifiable and directly related to this Agreement.

Asimismo, "EL PATROCINADOR" se compromete a reembolsar a "EL INSTITUTO" los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de "EL PROTOCOLO", etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente Convenio.

THIRTY-THIRD. BRIBERY AND CORRUPTION. The "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" will adjust their actions to the provisions of the National Anti-Corruption Law, and other applicable legal provisions.

TRIGÉSIMA TERCERA. COHECHO Y CORRUPCIÓN. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción, y demás disposiciones legales aplicables.

The "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" state that they will not offer or pay, nor authorize an offer or payment of money or anything of value to any other public or private entity, with the knowledge or intention of improperly influencing an official act or decision that helps the "SPONSOR", the "CRO" or the "INSTITUTE" or any Researcher in obtaining an undue advantage, improper retention of business or business management to any person or public or private entity related to its subject-matter.

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR", "LA CRO" o a "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

The "INSTITUTE" and the "RESEARCHER" state that, to the best of their ability, they will prevent the staff from engaging in any activity prohibited by the applicable Anti-Corruption Law, including bribery, corruption, rewards or other corrupt business practices.

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" manifiestan que, en la medida de sus posibilidades, evitarán que el personal incurra en alguna actividad que esté prohibida por la Legislación Anticorrupción aplicable, incluyendo sobornos, corrupción, recompensas u otras prácticas comerciales corruptas.

THIRTY- FOURTH. APPENDICES: The following appendices are included in this Agreement:

TRIGÉSIMA CUARTA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

Appendix A: Favorable opinion of the Federal Commission on Protection Against Health Risks (COFEPRIS), through its Authorizing Sanitary Commission

Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.

Appendix B: Research Protocol.

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Appendix C: Use of Resources/Budget and Payment Schedule.

Anexo C: Uso de los Recursos/Presupuesto y programa de pagos.

Appendix D: Authorization of the Relevant Committees.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.

Appendix E: Informed Consent.

Anexo E: Consentimiento Informado

Appendix F: CRO Powers

Anexo F: Facultades CRO

Appendix G: Loan for use

Anexo G: Comodato

THIRTY-FIFTH. ADDRESSES: All notices and notifications the "**PARTIES**" are required to make pursuant to this Agreement will be in writing and sent by certified mail, with proof of receipt, or by any other means that ensures the recipient receives said notifications. The "**PARTIES**" provide their addresses as follows for such effects:

TRIGÉSIMA QUINTA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "**LAS PARTES**" deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "**LAS PARTES**" señalan como sus domicilios los siguientes:

The Sponsor: Alynlam Pharmaceuticals, Inc.
300 Third Street,
Cambridge, MA 02142 USA
Attention: Legal Department

El Patrocinador Alynlam Pharmaceuticals, Inc.
300 Third Street,
Cambridge, MA 02142 EE. UU.
Atención: Departamento Jurídico

The Institute: Av. Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City.

El Instituto Av. Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México

The researcher Av. Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City.

El Investigador Av. Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México.

CRO: Medpace Mexico S DE R.L. DE C.V.
Insurgentes Sur 1853,
Guadalupe Inn, Fourth floor, 01020 Ciudad de México, CDMX, México

La CRO: Medpace Mexico S. DE R.L. DE C.V.
Insurgentes Sur 1853,
Guadalupe Inn, Piso 4,
01020 Ciudad de México, México

THIRTY-SIXTH. CONFLICT OF INTEREST. The "PARTIES" represent that as of the date of execution of this instrument, there is no conflict of interest.

For the "INSTITUTE" and the " RESEARCHER ", conflict of interest is understood as the possible involvement of the impartial and objective performance of the duties of the Public Servants, in this case, the performance of the "PROTOCOL" due to personal, family or business interests.

In accordance with the provisions of Article 37 of the General Law of Administrative Responsibilities, the "RESEARCHER" and the assistant researchers, being part of the "INSTITUTE" and performing scientific research, based on this Agreement, carry out liaison activities with the "SPONSOR" for the development of the "PROTOCOL" and therefore, they may receive the benefits provided by the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties to Fund Research Projects of the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán, always in accordance with the regulatory provisions governing the "INSTITUTE" and without such benefits being considered as such for the purpose of the contents of Article 52 of such Law

THIRTY-FIVE. JURISDICTION AND AUTHORITY: The "PARTIES" submit the interpretation of and compliance with this Agreement and any matter not expressly stipulated herein, to the jurisdiction of the Federal Courts of the City of Mexico, and therefore waive any authority that may be invoked by reason of present or future residence.

Having read this instrument and in acknowledgment of the legal force and effect of same, the "PARTIES" participating herein so sign and ratify, in quadruplicate in Mexico City on August 9th, 2019.

TRIGÉSIMA SEXTA. CONFLICTO DE INTERESES. "LAS PARTES" manifiestan a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.

Para "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR", conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las funciones de los Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de "EL PROTOCOLO" en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, "EL INVESTIGADOR" y los investigadores colaboradores, al formar parte de "EL INSTITUTO" y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con "EL PATROCINADOR" para el desarrollo de "EL PROTOCOLO" y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a "EL INSTITUTO" y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

TRIGÉSIMA QUINTA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de México, por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto sobre su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, el 9 de agosto de 2019.

POR EL INSTITUTO/FOR THE INSTITUTE



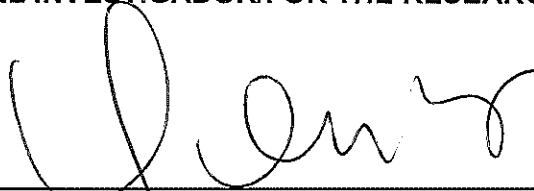
DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
DIRECTOR GENERAL

ASISTE



DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN


POR EL INVESTIGADOR/FOR THE RESEARCHER



DRA. MARIA ALEJANDRA GONZALEZ DUARTE BRISEÑO

POR PATROCINADOR/FOR THE SPONSOR

15/Aug/2019



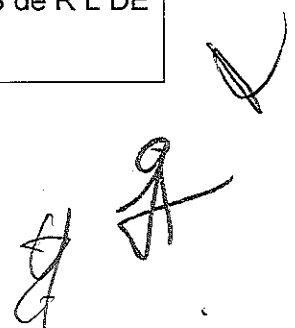
CHERYL SMALL, VP OF CLINICAL OPERATIONS /
CHERYL SMALL, VP DE OPERACIONES CLINICAS



POR CRO/FOR THE CRO



SUSAN ELIZABETH BURWIG, LEGAL REPRESENTATIVE FOR "MEDPACE MEXICO S de R L DE C.V" /

SUSAN ELIZABETH BURWIG, REPRESENTANTE LEGAL DE "MEDPACE MEXICO S de R L DE C.V"



REVISIÓN JURÍDICA/ LEGAL REVIEW	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO /ADMINISTRATIVE FINANCIAL APPROVAL
 LIC. LIZET OREA MERCADO JEFE DE DEPARTAMENTO ASESORÍA JURÍDICA/HEAD OF LEGAL COUNSELING DEPARTMENT	 L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN/ DIRECTOR OF ADMINISTRATION

