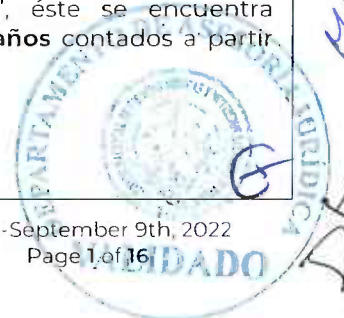


AMENDMENT TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT BETWEEN	ENMIENDA AL ACUERDO DE ESTUDIO CLÍNICO ENTRE
THIS AMENDMENT ("Amendment") becomes effective this 12th day of May, 2023, ("Effective Date") between	ESTA ENMIENDA ("Enmienda") entra en vigencia este <b>12 de mayo del 2023</b> , ("Fecha de entrada en vigencia") entre
<p><b>The Sponsor (HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC)</b>, which is represented by <b>PPD México S.A. de C.V. ("The CRO")</b> a subsidiary of "PPD" (Pharmaceutical Product Development) Investigator Services LLC. Hereinafter "PPD", represented by its legal representative <b>DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID</b>, in his capacity as legal representative ("The CRO") and on behalf of <b>HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC</b> who declares that the address of its client is at Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100 and its Federal Tax Number is PME990104EV, which is indicated for the legal purposes of this Amendment 2</p>	<p><b>EL PATROCINADOR (HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC)</b>, que está representado por <b>PPD México S.A. de C.V. ("La CRO")</b> una subsidiaria de "<b>PPD (Pharmaceutical Product Development) Investigator Services LLC</b>". En adelante "<b>PPD</b>", representada por su representante legal <b>DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID</b>, en su calidad de representante legal ("<b>La CRO</b>") y en nombre de "<b>HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC</b>" quien declara que el domicilio de su cliente es en Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100 y su Número de Identificación Fiscal Federal es PME990104EV, el cual, se indica para los efectos legales de la presente Modificación 2.</p>
The Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	<b>La Institución:</b> El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
With its principal place of business at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 ("The Institution") represented by Dr. José Sifuentes Osornio.	Con domicilio legal en Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, (" <b>La Institución</b> "), representado por el Dr. José Sifuentes Osornio.
and	y
The investigator: Tatiana Rodríguez Reyna	<b>La Investigadora:</b> Tatiana Rodríguez Reyna
With her offices located at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080	Con domicilio comercial en Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080
<b>Precedent</b>	<b>Antecedentes.</b>
<p>"THE PARTIES" formalized the Agreement number <b>INCMN/107/08/PI/042/2022</b> dated May 31<sup>st</sup>, 2022, hereinafter "THE MAIN AGREEMENT", whose object is the development of the clinical research study (Protocol) entitled "<b>A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HZN-825 in Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis</b>", which is carried out under the supervision of "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR".</p>	<p>1. "<b>LAS PARTES</b>" formalizaron el Convenio de Concertación número <b>INCMN/107/08/PI/042/2022</b> con fecha 31 de mayo del 2022 en adelante "<b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>", cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica (Protocolo) titulado "<b>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis repetidas, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de HZN-825 en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa</b>", que se lleva a cabo bajo la supervisión de "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL".</p>
<p>2. In accordance with Clause Four of "<b>THE MAIN AGREEMENT</b>", it is in force, since it was agreed for 03 years as of the date of its signature.</p>	<p>2. De conformidad con la Cláusula Cuarta de "<b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>", éste se encuentra vigente, pues se pactó a <b>03 años</b> contados a partir de la fecha de su firma.</p>

JLW

CSA

MPG



3.- On 16 November 2022, <b>THE PARTIES</b> signed the first Amendment Agreement, replacing Annex C in its entirety.	3.- El 16 de noviembre del 2022, <b>LAS PARTES</b> firmaron el primero Convenio Modificatorio, sustituyendo en su totalidad el <b>Anexo C</b> .
4.- The parties now need to update <b>Annex C</b> again, as follows.	4.- Actualmente las partes requieren actualizar nuevamente el <b>Anexo C</b> , <b>al tenor de lo siguiente</b> .
<b>DECLARATIONS</b>	<b>DECLARACIONES</b>
<b>I. DECLARES "THE INSTITUTE" THROUGH ITS DIRECTOR GENERAL:</b>	<b>I. DECLARA "EL INSTITUTO" A TRAVÉS DE SU DIRECTOR GENERAL:</b>
<b>I.1.</b> That as of the date hereof, the powers with which <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> subscribed and will subscribe this amending agreement are the same and have not been revoked or modified.	<b>I.1.</b> Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b> y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.
<b>I.2</b> That it ratifies each and every one of the statements of <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> .	<b>I.2</b> Que ratifica en todas y cada una de las declaraciones de <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b> .
<b>II. THE SPONSOR" DECLARES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVES:</b>	<b>II. DECLARA "EL PATROCINADOR" A TRAVÉS DE SUS APODERADOS LEGALES:</b>
<b>II.1</b> That it ratifies in each and every one of its parts the chapter of declarations of <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> .	<b>II.1</b> Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b>
<b>III. THE INVESTIGATOR" DECLARES IN HIS OWN RIGHT THE FOLLOWING:</b>	<b>III, DECLARA "EL INVESTIGADOR" POR SU PROPIO DERECHO LO SIGUIENTE:</b>
<b>III.1</b> That it ratifies in each and every one of its declarations of <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> .	<b>III.1</b> Que ratifica en todas y cada una de sus declaraciones de <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b> .
<b>IV. "THE PARTIES" JOINTLY DECLARE:</b>	<b>IV. "LAS PARTES" CONJUNTAMENTE DECLARAN:</b>
<b>IV.1</b> That with the exception of what is stated in this agreement, they expressly acknowledge and ratify what is agreed in the chapters of "Declarations" and "Clauses" that make up <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> .	<b>IV.1</b> Que con excepción de lo señalado en el presente convenio, se conocen y ratifican expresamente lo acordado en los capítulos de "Declaraciones" y "Cláusulas" que conforman <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b> .
<b>IV.2</b> The present agreement is subscribed based on <b>Clause THIRTY SEVENTH</b> of <b>"THE MAIN AGREEMENT"</b> , the parties agree that any modification to the present Agreement must be made in writing, prior agreement.	<b>IV.2</b> El presente convenio se suscribe con fundamento en la <b>Cláusula TRIGÉSIMA SÉPTIMA</b> de <b>"EL CONVENIO PRINCIPAL"</b> , las partes acuerdan que cualquier modificación al presente Convenio de Concertación, deberá hacerse por escrito , previo acuerdo.
<b>CLAUSES.</b>	<b>CLÁUSULAS.</b>
<b>FIRST. AMENDMENT OF ANNEX C: "THE PARTIES"</b> agree to update ANNEX C, which contains the valid economic considerations that have the purpose of legally binding <b>"THE PARTIES"</b> , therefore, the content of the one established in <b>THE MAIN AGREEMENT</b> and the <b>FIRST AMENDING</b>	<b>PRIMERA. MODIFICACIÓN DEL ANEXO C: "LAS PARTES"</b> convienen en realizar la actualización del <b>ANEXO C</b> , que contiene las contraprestaciones económicas válidas que tienen el objetivo de vincularse legalmente a <b>"LAS PARTES"</b> , por lo que se modifica en su totalidad el contenido del que

Jed

MRG



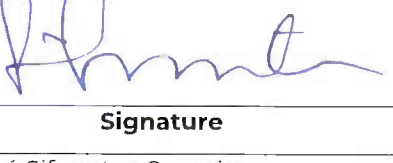
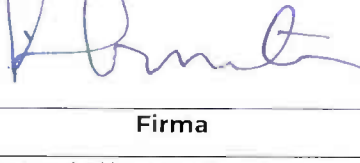


PPD LEGAL



<p><b>AGREEMENT</b> is amended in its entirety by <b>ANNEX C</b>, which is attached to this amendment as an integral part of this amendment.</p> <p>Annex C is attached to this Second Amending Agreement and replaces in its entirety the previous versions, including the one inserted in "<b>THE MAIN AGREEMENT</b>".</p> <p>For valid financial consideration intended to be legally binding "<b>THE PARTIES</b>" agree as follows:</p>	<p>quedó establecido en <b>EL CONVENIO PRINCIPAL y el PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO</b>, por el <b>ANEXO C</b>, que se adjunta a la presente enmienda como parte integrante de la misma.</p> <p>Se adjunta a este Segundo Convenio modificadorio el <b>Anexo C</b> que sustituye en su totalidad las versiones previas, incluida la que se insertó en "<b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>".</p> <p>Por las contraprestaciones económicas válidas que tienen el objetivo de vincularse legalmente "<b>LAS PARTES</b>" acuerdan lo siguiente:</p>
<p>a) Annex C is hereby deleted in its entirety and replaced with Annex C attached hereto, which shall form an integral part of <b>THE MAIN AGREEMENT</b>.</p> <p>b) Any capitalised terms used herein and not defined herein shall be referred to in the <b>MAIN AGREEMENT</b>.</p> <p>c) All other terms and conditions of the Agreement shall remain unchanged and shall remain in full force and effect during the term of the Agreement.</p>	<p>a) El <b>Anexo C</b> se elimina por el <b>presente documento en su totalidad y se reemplaza con el Anexo C</b> adjunto al presente documento, que formará parte íntegro de <b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>.</p> <p>b) Cualquier término en mayúscula utilizado en el presente y no definido en el presente documento se <b>LAS PARTES</b> se remitirán al <b>CONVENIO PRINCIPAL</b>.</p> <p>c) Todos los demás términos y condiciones del Acuerdo se mantendrán sin modificaciones y conservarán su plena vigencia y efecto durante la vigencia de dicho Convenio.</p>
<p><b>SECOND. EFFECTIVENESS.</b> This document shall be effective as of the date of signature of "<b>THE PARTIES</b>" involved, once it has been formalized in accordance with the provisions of Clause Four of the <b>MAIN AGREEMENT</b>.</p>	<p><b>SEGUNDA. VIGENCIA.</b> Este documento tendrá vigencia a partir de la fecha de firma de "<b>LAS PARTES</b>" involucradas, toda vez que haya sido formalizado de acuerdo a lo establecido en la Cláusula Cuarta del <b>CONVENIO PRINCIPAL</b>.</p>
<p>The modifications agreed in this amending agreement will come into effect from the date of signature of "<b>THE PARTIES</b>" until the end of the term of "<b>THE MAIN AGREEMENT</b>".</p>	<p>Las modificaciones acordadas en este convenio modificadorio entrarán en vigor a partir de la fecha de firma de "<b>LAS PARTES</b>" hasta la conclusión de la vigencia de "<b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>".</p>
<p><b>THIRD.</b> Except for what is expressly contained in this document, each and every one of the original conditions established in "<b>THE MAIN AGREEMENT</b>" and its annexes, which were not modified by this document, shall continue to apply to "<b>THE PARTIES</b>".</p>	<p><b>TERCERA.</b> Salvo lo contenido expresamente en este documento, continúan rigiendo para "<b>LAS PARTES</b>", todas y cada una de las condiciones originales establecidas en "<b>EL CONVENIO PRINCIPAL</b>" y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente</p>
<p><b>FOURTH:</b> In the event that any of the obligations of this amending agreement cannot be performed or is invalidated by any court of competent jurisdiction, the performance and validity of the remaining obligations shall not be affected.</p>	<p><b>CUARTA.</b> En el caso de que alguna de las obligaciones de este convenio modificadorio no pueda ser ejecutada o sea invalidada por cualquier tribunal de jurisdicción competente, la ejecución y validez de las obligaciones restantes no se verá afectada.</p>





<p><b>IN WITNESS WHEREOF</b>, the parties to this Amendment indicate their agreement effective as of the date set forth at the beginning of this Amendment by signing below.</p>	<p><b>EN FE DE LO CUAL</b>, las partes de esta Enmienda indican que su aceptación entra en vigencia a partir de la fecha establecida al comienzo de esta Enmienda mediante su firma a continuación.</p>
<p>SIGNATURES TO FOLLOW ON NEXT PAGE</p>	<p>LAS FIRMAS SIGUEN EN LA PRÓXIMA PÁGINA</p>
<p>The Sponsor represented by PPD Investigator Services, LLC, the CRO, through the legal representative.</p>	<p>El Patrocinador representado por PPD Investigator Services, LLC, la CRO, por conducto del representante legal.</p>
 <p>Signature</p>	 <p>Firma</p>
<p><b>Name:</b> José Luis Viramontes Madrid</p>	<p><b>Nombre:</b> José Luis Viramontes Madrid</p>
<p><b>Title:</b> Director by the CRO.</p>	<p><b>Cargo:</b> director de la CRO.</p>
<p><b>On behalf of Institution:</b> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</p>	<p><b>En nombre de la Institución:</b> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</p>
 <p>Signature</p>	 <p>Firma</p>
<p><b>Name:</b> Dr. José Sifuentes Osornio.</p>	<p><b>Nombre:</b> Dr. José Sifuentes Osornio</p>
<p><b>Title:</b> Director General</p>	<p><b>Cargo:</b> Director General</p>
<p><b>ATTENDS</b></p>	<p><b>Asiste</b></p>
 <p>Signature</p>	 <p>Firma</p>
<p><b>Nombre:</b> Dr. Carlos Arturo Hinojosa Becerril</p>	<p><b>Nombre:</b> Dr. Carlos Arturo Hinojosa Becerril</p>
<p><b>Title:</b> Subdirector de Investigación y Encargado de la Atención y Despacho de los Asuntos de la Dirección de Investigación.</p>	<p><b>Cargo:</b> Subdirector de Investigación y Encargado de la Atención y Despacho de los Asuntos de la Dirección de Investigación.</p>

363

*[Handwritten mark]*

MRG

*[Handwritten initials]*



<i>Marina Rull</i>	<i>Marina Rull</i>
Signature	Firma
<b>Name:</b> DR. MARINA RULL GABAYET	<b>Nombre:</b> DRA. MARINA RULL GABAYET
<b>Title:</b> JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA	<b>Cargo:</b> JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
<b>By Principal Investigator</b>	<b>Por el Investigador Principal</b>
<i>Tatiana Rodríguez Reyna</i>	<i>Tatiana Rodríguez Reyna</i>
Signature	Firma
<b>Name:</b> Dra. Tatiana Rodríguez Reyna.	<b>Nombre:</b> Dra. Tatiana Rodríguez Reyna.
<b>Title:</b> INVESTIGADORA RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	<b>Cargo:</b> INVESTIGADORA RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

*JRU*

**REVISIÓN JURÍDICA**

*[Signature]*

LCDA. CLAUDIA HUERTA GUERRERO, ENCARGADA  
 DE LA ATENCIÓN Y DESPACHO DE LOS ASUNTOS  
 DE LA  
 JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA  
 JURÍDICA

*[Signature]*  
 CAS

**PPD LEGAL**



*[Signature]*