

<p>FIRST AMENDING AGREEMENT ("AMENDING AGREEMENT") TO THE COLLABORATION AGREEMENT NUMBER INCMN/318/8/PI/039/2020 DATED 21 JULY 2020, ENTERED INTO BY THE FIRST PARTY INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, HEREINAFTER REFERRED TO AS "THE INSTITUTE", REPRESENTED BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR OF RESEARCH; THE PARTY OF THE SECOND PART, PPD MÉXICO S.A. DE C.V., ACTING AS AGENT OF PPD (PHARMACEUTICAL PRODUCT DEVELOPMENT) INVESTIGATOR SERVICES LLC, HEREINAFTER "THE CRO", REPRESENTED BY ITS LEGAL REPRESENTATIVE DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID, IN HIS CAPACITY AS LEGAL REPRESENTATIVE AND ON BEHALF OF ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., IN ITS CAPACITY OF THE SPONSOR, HEREINFATER "THE SPONSOR" AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO, ACTING AS PROJECT COORDINATOR AND PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR" WHOM FROM HEREON ACTING JOINTLY WILL BE REFERRED TO AS "THE PARTIES" WHICH AGREE, PURSUANT TO THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS AND CLAUSES:</p>	<p>PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO ("CONVENIO MODIFICATORIO") AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN NÚMERO INCMN/318/8/PI/039/2020 DE FECHA 21 DE JULIO DE 2020, 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, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE PPD MÉXICO S.A. DE C.V. UNA FILIAL DE PPD (PHARMACEUTICAL PRODUCT DEVELOPMENT) INVESTIGATOR SERVICES LLC, EN ADELANTE "LA CRO" REPRESENTADO POR EL DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL Y EN REPRESENTACIÓN DE ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. EN SU CALIDAD DE PATROCINADOR, EN LO SUCESIVO "EL PATROCINADOR", Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO, EN SU CALIDAD DE COORDINADORA DEL PROYECTO E INVESTIGADORA PRINCIPAL, EN ADELANTE "LA INVESTIGADORA" A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:</p>
---	---



BACKGROUND	ANTECEDENTES
<p>1. "THE PARTIES" entered into Collaboration Agreement INCMN/318/8/PI/039/2020, dated 21 July 2020, hereinafter "THE MAIN AGREEMENT", the purpose of which is the conduct of the clinical research study entitled: "APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)" with protocol number ALN-TTR02-011, which is carried out under the supervision of "THE INVESTIGATOR".</p>	<p>1. "LAS PARTES" celebraron el Convenio de Concertación INCMN/318/8/PI/039/2020 con fecha 21 de Julio de 2020, en adelante "EL CONVENIO PRINCIPAL", cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica titulado: "APOLLO-B: Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Patisirán en pacientes con amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía (ATTR amiloidosis con miocardiopatía)" con número de protocolo ALN-TTR02-011 el cual se lleva a cabo bajo la supervisión de "LA INVESTIGADORA".</p>
<p>2. Pursuant to CLAUSE FOUR of "THE MAIN AGREEMENT", this has been in force since the date of signature of this document, since it was agreed for 4 (four) years from the date of its signature.</p>	<p>2. De conformidad con la CLÁUSULA CUARTA de "EL CONVENIO PRINCIPAL", éste se encuentra vigente a la fecha de firma del presente documento, pues se pactó a 4 (cuatro) años a partir de la fecha de su firma.</p>
<p>3. In accordance with the Clause TWENTY-EIGHT, of "THE MAIN AGREEMENT", "THE PARTIES" agree that, in order to amend this Agreement, this must be done in writing and signed by duly authorized representatives of "THE PARTIES".</p>	<p>3. De conformidad con la Cláusula VIGÉSIMA OCTAVA de "EL CONVENIO PRINCIPAL" "LAS PARTES" acuerdan que, para modificar el presente Convenio, deberá hacerse por escrito y firmarse por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES".</p>
<p>RECITALS</p>	<p>DECLARACIONES</p>



Handwritten signatures and initials on the right margin of the document.

<p>I. "THE INSTITUTE" DECLARES THROUGH ITS GENERAL MANAGER:</p>	<p>I. "EL INSTITUTO" DECLARA A TRAVÉS DE SU DIRECTOR GENERAL:</p>
<p>I.1 On the date on which it acts, the powers with which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and shall sign this amendment agreement, which are the same and have not been revoked or modified.</p>	<p>I.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>I.2 It ratifies each and every one of the statements of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>I.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>II. THE SPONSOR, DECLARES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE :</p>	<p>II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO LEGAL:</p>
<p>II.1 On the date on which it acts, the powers with which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and shall sign this amendment agreement, which are the same and have not been revoked or modified.</p>	<p>II.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>II.2 That it ratifies each and every one of the declarations of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>II.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>III. "THE CRO" DECLARES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE</p>	<p>III. DECLARA "LA CRO" POR CONDUCTO DE SU APODERADO.</p>
<p>III.1 That as of the date on which it acts, the powers with which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and will sign this amending agreement, are the same and have not been revoked or modified.</p>	<p>III.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>III.2 That it ratifies each and every one of the declarations of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>III.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>IV. "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" DECLARES:</p>	<p>IV. "LA INVESTIGADORA PRINCIPAL" DECLARA:</p>
<p>IV.1. That she ratifies each and every one of his/her statements of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>IV.1. Que ratifica todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>V. "THE PARTIES" JOINTLY STATE:</p>	<p>V. "LAS PARTES" CONJUNTAMENTE DECLARAN:</p>
<p>V.1. That, except as indicated in this Agreement, the contents of "Declarations" and "Clauses" are expressly understood and ratified as under "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>V.1. 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 "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>V.2. This agreement is entered into on the basis of CLAUSE THREE of "THE MAIN AGREEMENT", in this clause "THE PARTIES" provided that "THE SPONSOR" deliver to "THE INSTITUTE" the resources to carry out "THE PROTOCOL" in accordance with the amounts and deadlines established in the use of resources as set out in ANNEX C, which forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT"</p>	<p>V.2. El presente convenio se suscribe con fundamento en la CLÁUSULA TERCERA de "EL CONVENIO PRINCIPAL", en ésta cláusula "LAS PARTES" estipularon que "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 de "EL CONVENIO PRINCIPAL"</p>
<p>Having stated the above, "THE PARTIES" here appearing acknowledge one another's capacity to enter into this Amending Agreement, agreeing to abide by the terms and conditions of the Law and other applicable norms and legal provisions on the matter, for which they are granted to the following:</p>	<p>Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" se reconocen la personalidad con que comparecen a la celebración del presente Convenio Modificadorio, aceptando sujetarse a los términos y condiciones de la Ley y demás normas y disposiciones legales aplicables en la materia, para lo cual se otorgan a las siguientes:</p>
<p>CLAUSES:</p>	<p>CLÁUSULAS:</p>



Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature and several initials.

<p>FIRST. AMENDMENT ANNEX C: "THE PARTIES" agree to amend the contribution amounts specified in Annex C of "THE MAIN AGREEMENT", which establishes the budget for the conduct of "THE PROTOCOL".</p>	<p>PRIMERA. MODIFICACIÓN ANEXO C: "LAS PARTES" convienen en modificar los montos de las aportaciones especificadas el Anexo C de "EL CONVENIO PRINCIPAL", el cual establece el presupuesto para llevar a cabo "EL PROTOCOLO".</p>
<p>Attached to this Amending Agreement is Annex C with the specified additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Se adjunta a este Convenio modificadorio el Anexo C con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al insertado en "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>SECOND. EFFECTIVE TERM. This document shall enter into force from the date of its signature and shall remain in force for the period mentioned in Clause FOUR of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>SEGUNDA. VIGENCIA. El presente documento entrará en vigor a partir de la fecha de su firma y estará vigente durante el plazo mencionado en la Cláusula CUARTA de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>The modifications agreed in this modifying agreement will come into effect from its date of signature until the conclusion of the validity of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Las modificaciones acordadas en este convenio modificadorio entrarán en vigor a partir de su fecha de firma hasta la conclusión de la vigencia de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>THIRD. Except as expressly set out in this document, "THE PARTIES" remain bound to each and every one of the original terms set out in the "THE MAIN AGREEMENT" and its annexes, which were not amended by this Amending Agreement.</p>	<p>TERCERA. Salvo el contenido expreso en este documento, continúan rigiendo para "LAS PARTES", todas y cada una de las condiciones originales establecidas en "EL CONVENIO PRINCIPAL" y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente Convenio Modificadorio.</p>
<p>Upon its execution, this Amending Agreement shall form part of "THE MAIN AGREEMENT" and will be incorporated in this document by way of reference. Except as otherwise provided, all other terms and conditions of "THE MAIN AGREEMENT" shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of "THE MAIN AGREEMENT" and this</p>	<p>A partir de la formalización, el presente Convenio Modificadorio formará parte de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y se incorporará en el presente documento a modo de referencia. Excepto se estipule lo contrario, todos los demás términos y condiciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL" conservarán su plena vigencia y efecto. En caso de que surja cualquier conflicto entre los</p>

Handwritten signatures and a circular official stamp are present on the right side of the page, partially overlapping the table's border.

<p>Amending Agreement, the terms of this Amending Agreement shall prevail.</p>	<p>términos de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y este Convenio Modificatorio, prevalecerán los términos de este Convenio Modificatorio.</p>
<p>FOURTH. "THE PARTIES" recognize that this Amending agreement does not constitute an extinction of the obligations set down in the agreement and that there is no malice, error, or violence, or any omission in the consent in the solution of this document, therefore they accept all and every one of its statements and clauses.</p>	<p>CUARTA. "LAS PARTES" reconocen que el presente convenio modificadorio, no constituye novación de las obligaciones contenidas en el convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vacío del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todas y cada una de sus declaraciones y cláusulas que lo integran.</p>
<p>FIFTH. In the event that any of the obligations of this amending agreement cannot be executed or is invalidated by any court of competent jurisdiction, the execution and validity of the remaining obligations will not be affected.</p>	<p>QUINTA. 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>This Amending Agreement forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT" and is signed in three counterparts in Mexico City, on 22 december, two thousand twenty one.</p>	<p>El presente convenio modificadorio forma parte integrante de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y se firma por triplicado en la Ciudad de México, el 22 de diciembre de dos mil veintiuno.</p>

BY "PPD" ON BEHALF OF "THE SPONSOR".

POR "PPD" EN REPRESENTACIÓN DE "EL PATROCINADOR"

C. JOSÉ LUIS VIRAMONTES
MADRID

C. JOSÉ LUIS VIRAMONTES
MADRID

LEGAL REPRESENTATIVE

REPRESENTANTE LEGAL

FOR THE INSTITUTE

POR EL INSTITUTO



**DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ
GENERAL DIRECTOR**

**DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ
DIRECTOR GENERAL**

ATTENDS

ASISTE



**DR. GERARDO GAMBA AYALA
RESEARCH DIRECTOR**

**DR. GERARDO GAMBA AYALOA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN**



**DR. CARLOS GERARDO CANTÚ
BRITO
HEAD OF THE DEPARTMENT OF
NEUROLOGY AND PSYCHIATRICS**



**DR. CARLOS GERARDO CANTÚ
BRITO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE
NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA**





**DR. MARÍA ALEJANDRA
GONZÁLEZ DUARTE
INVESTIGATOR IN CHARGE OF
THE RESEARCH PROJECT**

**DRA. MARÍA ALEJANDRA
GONZÁLEZ DUARTE
INVESTIGADORA RESPONSABLE
DEL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN**



LEGAL REVIEW	APPROVAL FINANCIAL/ADMINISTRATIVE
	
MRS. LIZET OREA MERCADO HEAD OF LEGAL COUNSEL DEPARTMENT	MR. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR OF ADMINISTRATION

REVISIÓN JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO
	
LCDA LIZET OREA MERCADO (JEFA DEL DEPARTAMENTO ASESORÍA JURÍDICA	L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

THE SIGNATURES ABOVE ON THIS DOCUMENT CORRESPOND FOR THE FIRST AMENDING AGREEMENT TO THE AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT, OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL, HELD BY A PART ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. AND NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION SALVADOR ZUBIRÁN

LAS FIRMAS ARRIBA AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO DEL CONVENIO PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.



